

**Aus der Abteilung Kardiologie  
des Zentrums für Innere Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock**

Direktor der Abteilung Kardiologie: Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber  
Dekan der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

# **Untersuchungen zur AV-Delay-Programmierung bei CRT-Patienten eines Klinikums**

**Inauguraldissertation**  
zur Erlangung des akademischen Grades  
*Doktor der Medizin*  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Frank Kleimenhagen

Mannheim 2013

Dekan:  
Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter:  
Prof. Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer  
Direktor des Peter Osypka Institute for Pacing and Ablation, Offenburg University of Applied Sciences

2. Gutachter:  
Prof. Dr. med. Christoph Nienaber  
Direktor der Abteilung Kardiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universität Rostock

3. Gutachter:  
Prof. Dr. med. Wolfgang Motz  
Direktor der Klinik für Kardiologie, Herz- und Diabeteszentrum, Klinikum Karlsburg

Einreichung der Inauguraldissertation am 11.12.2013  
Verteidigung der Inauguraldissertation am 11.11.2014

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Kardiale Resynchronisationstherapie	1
1.2	Das AV-Delay	2
1.2.1	Die Nomenklatur des AV-Delay	3
1.2.1.1	Das optimale AV-Delay	4
1.2.1.2	Das approximierte AV-Delay	4
1.2.1.3	Das empirische AV-Delay	4
1.2.1.4	Das nominale AV-Delay	4
1.3	Methoden der AV-Delay-Optimierung	6
1.3.1	Echokardiografische AV-Delay-Optimierungen diastolischer Parameter	7
1.3.1.1	Die Methode nach Ritter et al.	7
1.3.1.2	Die iterative Methode	8
1.3.1.3	Das mitrale Geschwindigkeits-Zeit-Integral	9
1.3.1.4	Die Methode nach Ishikawa et al.	9
1.3.1.5	Die Methode nach Ismer et al.	10
1.3.2	Echokardiografische AV-Delay-Optimierungen systolischer Parameter	10
1.3.2.1	Das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des LVOT	10
1.3.2.2	Das aortale Geschwindigkeits-Zeit-Integral	11
1.3.2.3	Das echokardiografische Druck-Zeit-Integral	11
1.3.2.4	Die echokardiografische myokardiale Performance – Tei-Index	12
1.3.3	Nicht-echokardiographische Methoden der AV-Delay-Optimierung	13
1.3.3.1	Das invasive Druck-Zeit-Integral	13
1.3.3.2	Die Impedanzkardiografie	14
1.3.3.3	Die Finger-Photoplethysmografie	14
1.3.4	Implantatbasierte Methoden der AV-Delay-Optimierung	14
1.3.4.1	Guidant`s Expert Ease for Heart Failure plus	14
1.3.4.2	Boston Scientific`s SMART-AV	15
1.3.4.3	St. Jude Medical`s QuickOpt	15
1.3.4.4	Sorin`s Peak Endocardial Acceleration	16
1.4	Zielstellungen	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1	Determinanten des optimalen AV-Intervalls	19

2.1.1	Das implantatbedingte interatriale Zeitintervall IAZ	19
2.1.1.1	Das IAZ unter vorhofwahrnehmender Betriebsart – As-LA	20
2.1.1.2	Das IAZ unter vorhofstimulierender Betriebsart – Ap-LA	20
2.1.2	Das optimale elektromechanische Zeitintervall LA-Vp <sub>opt</sub>	22
2.1.2.1	Die linksatriale elektromechanische Aktion LA-EAC <sub>lang</sub>	22
2.1.2.2	Die linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit Vp-EAC <sub>kurz</sub>	23
2.2	Grundgesetze des optimalen AV-Delays	24
2.3	Approximation des optimalen AV-Intervalls	27
2.4	Apparativer Untersuchungsaufbau	29
2.4.1	AV-Delay-Optimierung bei Implantaten der Firma Medtronic	29
2.4.2	AV-Delay-Optimierung bei Implantaten beliebiger Hersteller	31
2.4.3	AV-Delay-Approximation bei Implantaten beliebiger Hersteller	33
2.5	Einschlusskriterien	34
2.6	Patientenuntersuchung	35
2.7	Statistische Datenanalyse	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>37</b>
3.1	Patientencharakteristika	37
3.2	Implantate	39
3.3	Elektrokardiografische Determinanten der AV-Intervalle	41
3.3.1	Implantatbedingte interatriale Zeitintervalle und AV-Korrektur	41
3.3.2	Unterschiede der implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle	41
3.3.3	Prozentualer Anteil der IAZ am SAV bzw. PAV	43
3.4	Elektromechanische Determinanten der AV-Intervalle	43
3.4.1	Elektromechanische Determinanten des optimalen AV-Delays	43
3.4.2	Elektromechanische Zeitintervalle der nominalen AV-Intervalle	44
3.4.3	Elektromechanische Zeitintervalle der empirischen AV-Intervalle	44
3.5	SAV-Intervalle	46
3.5.1	Das nominale, empirische, approximierte und optimale SAV-Intervall	46
3.5.2	Differenzen zwischen nominalen und approximierten SAV-Intervallen	48
3.5.3	Differenzen zwischen empirischen und approximierten SAV-Intervallen	48
3.5.4	Differenzen zwischen optimierten und approximierten SAV-Intervallen	49
3.5.5	Differenzen zwischen nominalen und empirischen SAV-Intervallen	49
3.5.6	Unterschiede zwischen SAV-Intervallen	50
3.6	PAV-Intervalle	51

3.6.1	Das nominale, empirische, approximierte und optimale PAV-Intervall	51
3.6.2	Differenzen zwischen approximierten und nominalen PAV-Intervallen	53
3.6.3	Differenzen zwischen approximierten und empirischen PAV-Intervallen	53
3.6.4	Differenzen zwischen optimierten und approximierten PAV-Intervallen	54
3.6.5	Differenzen zwischen nominalen und empirischen PAV-Intervallen	54
3.6.6	Unterschiede zwischen PAV-Intervallen	55
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
4.1	Bedeutung der AV-Delay-Optimierung	56
4.2	Interatriale Zeitintervalle	61
4.3	Nominales AV-Intervall	65
4.4	Empirisches AV-Intervall	67
4.5	Approximiertes AV-Delay	69
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Appendix</b>	<b>76</b>
6.1	Eigene Publikationen	76
6.2	Abkürzungsverzeichnis	84
6.3	Abbildungsverzeichnis	86
6.4	Tabellenverzeichnis	87
6.5	Literaturverzeichnis	88
6.6	Zusammenfassende Thesen	96

# 1 Einleitung

## 1.1 Kardiale Resynchronisationstherapie

Die European Society of Cardiology empfiehlt zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz nach allgemeinen Verhaltensänderungen und einer gestaffelten Pharmakotherapie die kardiale Resynchronisationstherapie vor einer möglichen linksventrikulären Assist-Device-Therapie oder Herztransplantation [1].

Diese apparative Therapie soll den im Rahmen der Grunderkrankung asynchronen und hämodynamisch ineffektiven Kontraktionsablauf durch Dreikammerstimulation möglichst weitgehend restaurieren. Dazu erfolgt die Implantation eines biventrikulär stimulierenden Implantates. Dieses ermöglicht die vorhofeinbeziehende Stimulation des rechten Ventrikels sowie die Stimulation des linken Ventrikels über eine im venösen Sinus coronarius posterolateral platzierte Elektrode. Als Implantate kommen zumeist biventrikuläre Defibrillatoren zum Einsatz, welche die biventrikuläre Stimulation mit der automatischen Erkennung maligner Rhythmusstörungen und deren Behandlung mit Overdriving, Kardioversion oder Defibrillation ergänzen.

Leitlinienkonforme Indikationskriterien der Klasse IA [1] für die kardiale Resynchronisationstherapie sind dabei eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $<35\%$ ) bei Linksschenkelblock, verlängerte QRS-Dauer ( $>120\text{ms}$ ) sowie eine symptomatische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV unter Sinusrhythmus trotz optimaler medikamentöser Therapie bei einer verbleibenden Mindestlebenserwartung von mehr als 12 Monaten [2,3].

Patienten mit Linksschenkelblock im Sinusrhythmus mit leichter chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II profitieren von einer kardialen Resynchronisationstherapie, wenn sie trotz optimaler Pharmakotherapie eine verminderte Ejektionsfraktion ( $<30\%$ ) und eine verlängerte QRS-Dauer ( $>130\text{ms}$ ) zeigen [4,5].

Inwieweit Patienten mit permanenten Vorhofflimmern als häufigste Arrhythmie der chronischen Herzinsuffizienz von der kardialen Resynchronisationstherapie profitieren, bleibt kontrovers [6-8]. Sind Patienten infolge einer AV-Knoten-Ablation schrittmacherabhängig, *sollten* (Grad B) sie – sind sie aufgrund einer geringen intrinsischen Kammerfrequenz schrittmacherabhängig, *können* (Grad C) sie – für eine

kardiale Resynchronisationstherapie trotz Vorhofflimmerns in Betracht gezogen werden, sofern eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $<35\%$ ), verlängerte QRS-Dauer ( $>120\text{ms}$ ) sowie eine symptomatische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV trotz optimaler medikamentöser Therapie mit einer verbleibenden Mindestlebenserwartung von mehr als 12 Monaten vorliegen [1].

## 1.2 Das AV-Delay

Die Therapie der auf einer Desynchronisation beruhenden Herzinsuffizienz mittels biventrikulärer Schrittmachersysteme mit dem Ziel der Verbesserung der Hämodynamik erfordert bei herzinsuffizienten Patienten eine Auseinandersetzung mit der individuellen Programmierung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit, die auch als AV-Delay, AV-Intervall, AV-Zeit oder AV-Verzögerung bezeichnet wird.

Mit ihr wird die physiologische Erregungsleitung vom Vorhof zur Kammer artifiziiell nachgebildet. Diese zeitliche Synchronisation zwischen Vorhof- und Kammerkontraktion ist für eine bestmögliche Hämodynamik essentiell, da diese maßgeblichen Einfluss auf die mechanische Sequenz der Vorhof- und Kammersystole hat. Das Zeitintervall zwischen atrialer und nachfolgender ventrikulärer Kontraktion beeinflusst konsekutiv den atrialen Druck, die linksventrikuläre Füllung, den Mitralklappenschluss und die Dauer der Diastole [9].

Ein unphysiologisch langes AV-Intervall verursacht eine atrioventrikuläre Dissoziation (diastolische Entkopplung) der Vorhof-Kammer-Kontraktion. Der frühen Vorhofkontraktion folgt aufgrund des Absinkens des Vorhofdruckes unter den Ventrikeldruck der verfrühte passive Schluss der Mitralklappe. Dies führt zur Verkürzung der Diastolendauer (diastolische Füllungszeit) und begünstigt eine präsysstolische Mitralklappeninsuffizienz [10].

Ein unphysiologisch kurzes AV-Intervall hingegen führt zu einer verlängerten diastolischen Füllungszeit. Die Ventrikellkontraktion findet dabei vor der Vorhofkontraktion oder zeitgleich statt. Dadurch kontrahiert sich der Vorhof gegen die bereits frühzeitig geschlossene Mitralklappe, sodass sich der Vorhof aufpfropft (Vorhofpfropfung) [11]. Das Blutvolumen wird zurück in die Pulmonalvenen geleitet und fehlt somit in der darauf folgenden diastolischen Ventrikelfüllung und anschließenden ventrikulären Systole.

Je nachdem, ob eine normofrequente autonome Sinusfrequenz vorliegt oder nicht, wird grundsätzlich zwischen dem AV-Intervall bei Vorhofwahrnehmender Betriebsart (VDD-Betrieb) und dem AV-Intervall bei Vorhofstimulierender Betriebsart (DDD-Betrieb) unterschieden.

Das AV-Intervall bei Vorhofwahrnehmung (sensed AV delay, SAV) ist das programmierbare Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Detektion einer intrinsischen rechtsatrialen Depolarisation über die dort liegende Elektrode bis zur Abgabe eines artifiziellen ventrikulären Stimulus durch das Implantat.

Als AV-Zeit bei Vorhofstimulation (paced AV delay, PAV) wird das Zeitintervall zwischen einem artifiziellen atrialen und dem darauffolgenden ventrikulären Stimulus bezeichnet. Detektiert die Ventrikelsonde nach atrialer Stimulation und vor Ablauf des programmierten AV-Intervalls eine autonome, intrinsische Kammerdepolarisation, erfolgt eine Inhibierung des Ventrikelsstimulus. Wird keine eigenständige Kammererregung wahrgenommen, folgt im programmierten zeitlichen Abstand des AV-Delays die ventrikuläre Stimulation.

Eine individuell optimale Programmierung des AV-Intervalls in beiden Betriebsarten liegt vor, wenn die ventrikuläre Stimulation so einfällt, dass der passive und aktive atriale Beitrag zur Ventrikelfüllung genau dann beendet ist, wenn die ventrikuläre Kontraktion beginnt [12,13].

### **1.2.1 Die Nomenklatur des AV-Delay**

Das AV-Delay (AVD) wird im Rahmen dieser Arbeit grundsätzlich als Wertepaar PAV/SAV angegeben. Dabei bezeichnet PAV das für Vorhofstimulation, SAV das für Vorhofwahrnehmung unter Ruhebedingungen gültige AV-Intervall. Da das für Vorhofstimulation gültige AV-Intervall in der Regel größer, selten gleich dem für Vorhofwahrnehmung gültigen AV-Delay ausfällt, steht der größere Wert voran und es werden beide, sofern keine Einheit angegeben ist, vereinbarungsgemäß in ms ausgedrückt. So bezeichnet zum Beispiel die Angabe AVD=160/90 ein PAV von 160ms und ein SAV von 90ms unter Ruhebedingungen. Unabhängig von dieser Darstellungsweise können die Angaben zum AV-Delay in der klinischen Routine verschiedene Inhalte und Bedeutungen haben. Dies berücksichtigend, werden in dieser Arbeit vier unterschiedliche AV-Intervalle betrachtet:



#### **1.2.1.1 Das optimale AV-Delay**

Das optimale AV-Delay ( $AVD_{opt}$ ) bezeichnet in dieser Arbeit die nach individueller Vermessung seiner echokardiografischen und elektrokardiografischen Determinanten exakt berechneten hämodynamisch optimalen AV-Intervalle für VDD- und DDD-Stimulation.

#### **1.2.1.2 Das approximierte AV-Delay**

Das approximativ optimierte AV-Delay ( $AVD_{approx}$ ) bezeichnet die nach alleiniger individueller Vermessung seiner elektrokardiografischen Determinanten näherungsweise berechneten optimalen AV-Intervalle für VDD- und DDD-Stimulation.

#### **1.2.1.3 Das empirische AV-Delay**

Das empirische AV-Delay ( $AVD_{emp}$ ) bezeichnet die bei einer Kontrolluntersuchung, ohne den Aufwand von echo-, elektrokardiografischer oder anderer Methoden, sondern allein aufgrund in der Routine gesammelter praktischer Erfahrungen, allenfalls anhand von Hinweisen aus dem individuellen EKG, gewählten AV-Intervalle für VDD- und DDD-Stimulation.

#### **1.2.1.4 Das nominale AV-Delay**

Das nominale AV-Delay ( $AVD_{nom}$ ) bezeichnet die werksseitig für eine programmierte Grundfrequenz eingestellten AV-Intervalle für Vorhofstimulation und Vorhofwahrnehmung. Sie können in Abhängigkeit des Herstellers und Aggregates unterschiedlich sein und berücksichtigt somit keine individuellen Aspekte.

Einen Überblick über die nominalprogrammierten SAV- und PAV-Intervalle und deren Programmiermöglichkeiten, der in dieser Arbeit verwendeten Schrittmacherhersteller und -typen zur kardialen Resynchronisationstherapie, zeigt folgende Tabelle (Tab. 1):

Tab. 1 Nominalprogrammierungen und Parameterauswahl: Nominale SAV- und PAV-Intervalle und Möglichkeiten der Parameterauswahl der implantierten biventrikulären Aggregate zur kardialen Resynchronisationstherapie.

Hersteller	Typ	PAV <sub>nom</sub> / SAV <sub>nom</sub> in ms	Stufen in ms	min. – max. AVD in ms
MEDTRONIC	InSync III Marquis	130 / 100	10	30 – 350
	InSync Maximo	130 / 100	10	30 – 350
	InSync Sentry	130 / 100	10	30 – 350
	Protecta CRT-T	130 / 100	10	30 – 350
BIOTRONIK	Stratos LV	150 / 100	5	15 – 300
	Lumax 340 HF-T	150 / 120	5	40 – 350
ST. JUDE MEDICAL	Atlas + HF	170 / 150	5; 10; 25; 50	25 – 350
	Atlas II + HF	170 / 150	5; 10; 25; 50	25 – 350
	Promote +	200 / 150	5; 10; 25; 50	25 – 350
	Frontier II CRT-P	170 / 150	5; 10; 25; 50	25 – 350
	Frontier	170 / 150	5; 10; 25; 50	25 – 350
BOSTON SCIENTIFIC	Contak Renewal TR2	120/ -	5	10 – 300
	Contak Renewal 4RF	120/ -	5	10 – 300
SORIN	Talent III DR	219 / 156	15; 16	31 – 375
	Ovatio CRT	220 / 155	15; 20	30 – 375

### 1.3 Methoden der AV-Delay-Optimierung

Zur Bestimmung der individuell optimalen AV-Intervalle lassen sich grundsätzlich serielle Methoden von kalkulierenden Methoden unterscheiden. Des Weiteren können systolische Methoden, welche die Auswurfleistung des Herzens beurteilen von diastolischen Methoden der AV-Delay-Optimierung unterschieden werden, welche die Füllungsphase des Herzens beurteilen.

Serielle Verfahren charakterisieren das optimale AV-Intervall durch das Maximum eines die Hämodynamik widerspiegelnden Surrogatparameters. Dieser wird im jeweiligen Stimulationsmodus (VDD- bzw. DDD-Stimulation) durch sequenzielle Testung, d. h. nacheinander unter verschiedenen Einstellungen des AV-Delays bestimmt. Diese indirekten Verfahren stellen das optimale AV-Delay ausschließlich in seiner Gesamtdauer bereit, ohne eine Differenzierung der Anteile seiner einzelnen Komponenten zuzulassen.

Je feiner die Wahl der Abstufungen des AV-Delays bei den erforderlichen Messungen erfolgt, desto genauer lässt sich das Optimum des Surrogatparameters respektive optimalen AV-Intervalls finden. Die Dauer der Prozedur wird jedoch damit gleichsam verlängert. Zu beachten ist, dass für die hämodynamische Adaptation des Patienten an die mit den Umprogrammierungen veränderten Bedingungen nach jeder Einstellung eine Wartezeit von mehreren Minuten eingehalten werden muss. Bezogen auf die Erfordernisse der Praxis sind serielle Messungen somit stets zeitaufwendig.

Im Gegensatz zu seriellen Methoden zielen kalkulierende Verfahren auf die direkte Restauration der Hämodynamik ab, ohne sich hämodynamischer Parameter zu bedienen. Grundgedanke dabei ist, dass eine individuell optimale Auswahl der atrio-ventrikulären Überleitungszeit konsekutiv auch zu einer individuell optimalen Hämodynamik führt. Für die Bestimmung des optimalen AV-Delays sind dabei einmalig, individuelle nichtinvasive Messungen weniger Parameter erforderlich. Je nach Genauigkeitsanspruch und abhängig vom gewählten Verfahren lassen sich aus diesen die optimalen AV-Intervalle entweder exakt oder angenähert berechnen.

Weiterhin sind AV-Delay-Optimierungen mit echokardiografischen Methoden, die auf eine Verbesserung der diastolischen Füllungszeit oder systolischer Parameter abzielen, von nicht-echokardiografische Methoden, wie beispielsweise implantatbasierte, automatische Algorithmen, zu unterscheiden. Eine kurze zusammenfassende

Darstellung über eine Auswahl gebräuchlicher Methoden der AV-Delay-Optimierung zeigen folgende Abschnitte.

### **1.3.1 Echokardiografische AV-Delay-Optimierungen diastolischer Parameter**

#### **1.3.1.1 Die Methode nach Ritter et al.**

Nach Ritter et al. [14,15] ist das AV-Delay optimal, wenn der ventrikuläre Stimulus den Mitralklappenschluss genau zum Ende des atrialen Beitrages zur ventrikulären Füllung bewirkt.

Die maximale atriale diastolische Füllungszeit stellt sich bei dieser Methode durch ein ungestörtes Ende der A-Welle im transmitralen Flussprofil dar. Für die Bemessung der optimalen AV-Intervalle erfolgt sowohl im VDD als auch im DDD-Betrieb nacheinander die Programmierung eines unphysiologisch langen und unphysiologisch kurzen AV-Delays.

Das unphysiologisch lange AV-Delay (*AVDlang*) gestattet dem linken Vorhof einen aktiven ungestörten Beitrag zur linksventrikulären Füllung (*EAClang*). Folglich kann das Zeitintervall *Vp-EAClang* zwischen dem ventrikulären Stimulus (*Vp*) und dem ungestörten Ende des Vorhofbeitrages zur Ventrikelfüllung (*EAClang*) vermessen werden.

Anschließend wird ein unphysiologisch kurzes AV-Delay (*AVDkurz*) programmiert, welches den aktiven Vorhofbeitrag zur Kammerfüllung (*EACkurz*) und damit die A-Welle im transmitralen Flussprofil vorzeitig beschneidet. Das Zeitintervall vom ventrikulären Stimulus (*Vp*) bis zum vorzeitigen Ende des atrialen Beitrags zur ventrikulären Füllung (*EACkurz*) kann als linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit *Vp-EACkurz* vermessen werden. Das optimale AV-Delay ergibt sich nach Ritter et al. aus der Formel:

$$AVD_{opt} = AVD_{lang} + Vp-EAC_{lang} - Vp-EAC_{kurz}$$

Insbesondere für Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion kann diese Methode, welche ursprünglich für AV-Block-Patienten entworfen und validiert wurde, fehlerbehaftet sein [16,17]. Melzer et al. [18] wiesen nach, dass eine AV-Delay-Optimierung nach Ritter et al. auch bei Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion

angewendet werden könnte. Aufgrund der definierten Messbedingungen ist zwar der zeitliche Aufwand dieser kalkulierenden AV-Intervall-Optimierung geringer als bei seriellen Verfahren. Andererseits sind für diese Optimierung insgesamt vier echokardiografische Messungen unter unphysiologisch langer und kurzer AV-Zeit-Programmierung bei VDD- und DDD-Betrieb nötig. Welche Programmierungen des AV-Delays im Einzelfall unphysiologisch lang bzw. unphysiologisch kurz sind, ist dabei allein dem Untersucher überlassen.

Die Rostocker Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass bei Anwendung der Rittermethode Fehler immer dann vorliegen, wenn sich im Ergebnis der Messungen und Berechnungen unterschiedlich lange linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeiten für den VDD- und DDD-Betrieb herausstellen [19]. Leider waren Ergebnisse zur AV-Delay-Optimierung aus der Literatur in dieser Hinsicht nicht prüfbar. Bei unseren Recherchen fand sich keine einzige Arbeit, die detaillierte Angaben darüber zuließ, aus welchen Teilmessungen die Gesamtdauer der optimalen AV-Delays hervorging.

### **1.3.1.2 Die iterative Methode**

Einige Unzulänglichkeiten der kalkulierenden AV-Delay-Optimierung nach Ritter et al. können durch die iterative Methode vermieden werden.

Diese Variante der Ritter-Methode, welche ohne Berechnungen auskommt, definiert dasjenige AV-Delay als optimal, welches eine maximale diastolische Füllungszeit erlaubt, ohne den atrialen Beitrag zur ventrikulären Füllung vorzeitig zu beenden.

Hierzu wird das AV-Delay zunächst sehr lang programmiert und sodann schrittweise soweit reduziert, bis im transmitralen Flussprofil das Abreißen der A-Welle sichtbar wird. Dieser Abriss der A-Welle weist auf ein zu kurzes AV-Intervall hin. Anschließend wird das AV-Delay in kleinen Abstufungen soweit verlängert, bis sich die regelgerechte Morphologie der A-Welle bei gleichzeitiger Separation zur E-Welle wieder aufzeigt (Abb. 1). Das auf diese Weise seriell gefundene AV-Delay gilt als optimales AV-Delay [20-22]. Als nachteilig stellen sich bei dieser seriellen Methode die nötige Anzahl der Messungen und der damit verbundene Zeitaufwand dar. Durch die iterative Methode können zudem mehrere optimale AV-Intervalle gefunden werden, was die Zuverlässigkeit dieser Methode einschränkt [23].

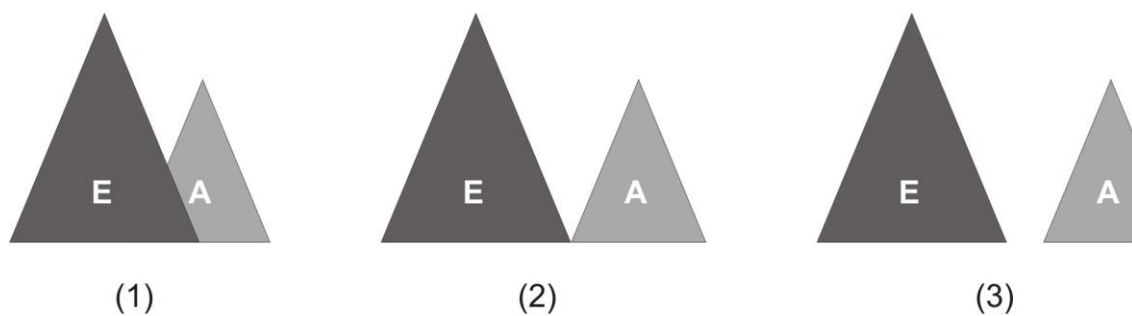


Abb. 1 Die iterative AV-Delay-Optimierung: Im transmitralen Flussprofil sollte das AV-Intervall gewählt werden, bei welchem sich eine klare Separation zwischen der E- und A-Welle ohne Abreißen der A-Welle zeigt. (1) Verschmelzen der E- und A-Welle bei zu langem AV-Intervall; (2) iterativ optimales AV-Intervall; (3) Abreißen der A-Welle bei zu kurzem AV-Intervall.

### 1.3.1.3 Das mitrale Geschwindigkeits-Zeit-Integral

Für das transmitrale Geschwindigkeits-Zeit-Integral (transmitral inflow velocity time integral) werden echokardiografisch der zeitliche Verlauf der Blutflussgeschwindigkeit (VTI) und die durchströmte Fläche der Mitralklappe ( $A_M$ ) erfasst. Hieraus lässt sich das Strömungsvolumen errechnen. Es entspricht dem linksventrikulären Füllungsvolumen (LVFV). Sein mit seriellen Messungen gefundenes Maximum kann zur Definition des optimalen AV-Delays verwendet werden [24].

$$\text{LVFV} = A_M \times \text{VTI}$$

### 1.3.1.4 Die Methode nach Ishikawa et al.

Nach Ishikawa et al. ergibt sich das optimale AV-Delay, wenn das Ende der A-Welle im transmitralen Flussprofil exakt mit dem Beginn des 1. Herztones, welcher den Mitralklappenschluss repräsentiert, zusammenfällt.

Voraussetzung für diese Methode ist neben der Darstellung des transmitralen Flussprofils die simultane Registrierung eines Phonokardiogramms in beiden Simulationsmodi. Grundgedanke ist, dass ein zu lang programmiertes AV-Delay aufgrund des damit verbundenen erhöhten linksventrikulären Drucks eine diastolische Mitralregurgitation mit konsekutiver Erniedrigung des linksventrikulären Schlagvolumens verursacht.

Nach der kalkulierenden, echokardiografischen Methode nach Ishikawa et al. wird zunächst durch Programmierung eines unphysiologisch langen AV-Delays (AVD<sub>lang</sub>)

eine diastolische Mitralregurgitation induziert. Unter dieser Programmierung kann die Dauer der Mitralregurgitation zwischen dem Ende der A-Welle im transmitralen Flussprofil ( $EAC_{lang}$ ) und dem Beginn des 1. Herztones (S1) vermessen werden. Wird deren Betrag vom unphysiologisch langen AV-Intervall subtrahiert, definiert sich das optimale AV-Delay ( $AVD_{opt}$ ) in beiden Stimulationsmodi jeweils aus dem Verschwinden der Mitralregurgitation [25,26].

$$AVD_{opt} = AVD_{lang} - EAC_{lang} - S1$$

#### **1.3.1.5 Die Methode nach Ismer et al.**

Die ausführliche Beschreibung der kalkulierenden Bestimmung des optimalen AV-Delays aus der selektiven Messung seiner elektrokardiografischen und elektromechanischen Determinanten sowie der Approximation des optimalen AV-Intervalls findet sich in Abschnitt 2 Material und Methoden, Seite 19.

### **1.3.2 Echokardiografische AV-Delay-Optimierungen systolischer Parameter**

#### **1.3.2.1 Das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des LVOT**

Echokardiografisch wird die Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) sowie das Flussgeschwindigkeits-Zeit-Integral bestimmt. Die fehlerfreie Bemessung der septumnahen, glattwandigen Fläche der linksventrikulären Ausflussbahn ist anspruchsvoll, da begrenzende Strukturen wie das vordere Mitralklappensegel dünn und beweglich sind. Das Produkt aus der Fläche der linksventrikulären Ausflussbahn ( $A_{LVOT}$ ) und des mittels serieller Messungen maximierten Flussgeschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI) ergibt das Schlagvolumen (SV). Dessen mit seriellen Messungen gefundenes Maximum definiert das optimale AV-Delay [27,28].

$$SV = A_{LVOT} \times VTI$$

### 1.3.2.2 Das aortale Geschwindigkeits-Zeit-Integral

Analog zum Geschwindigkeits-Zeit-Integral des linksventrikulären Ausflusstrakts wird beim aortalen Geschwindigkeits-Zeit-Integral (aortic VTI) ausschließlich die Fläche der Aortenklappe ( $A_A$ ) mit dem durch serielle Messungen maximierten Flussgeschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) multipliziert und zur Berechnung des Schlagvolumens verwendet. Das maximale Schlagvolumen über der Aorta definiert das optimale AV-Delay [29].

$$SV = A_A \times VTI$$

### 1.3.2.3 Das echokardiografische Druck-Zeit-Integral

Der Anstieg des intraventrikulären Drucks während der isovolumetrischen Kontraktion ( $dP/dt$ ) kann zur Bestimmung der linksventrikulären Kontraktilität genutzt werden. Die Berechnung des echokardiografischen linksventrikulären Druck-Zeit-Integrals (echo LV  $dP/dt$ ) kann nur unter der Voraussetzung einer nachweisbaren Mitralregurgitation erfolgen. Echokardiografisch wird das entsprechende mitrale Insuffizienzsignal als Kurve dargestellt.

Der verlangsamte Abfall der Kurve ist für eine reduzierte Kontraktilität kennzeichnend. Definitionsgemäß wird die Steilheit der Kurve zwischen den beiden Punkten 1m/s und 3m/s vermessen. Diesem Intervall ( $t$ ) entspricht die Zeitdauer, die das Herz für den Anstieg des Druckgradienten von 4 mmHg auf 36 mmHg zwischen dem linkem Ventrikel und dem linken Vorhof benötigt (Abb. 2). Die isovolumetrischen Kontraktion  $dP/dt$  errechnet sich aus dieser Druckdifferenz (32 mmHg) dividiert durch das vermessenen Zeitintervall ( $t$ ) [30]. Das AV-Delay mit dem maximalen Wert für  $dP/dt$  kennzeichnet das optimale AV-Delay [31,32].

$$\text{echo LV } dP/dt = 32\text{mmHg} / t$$



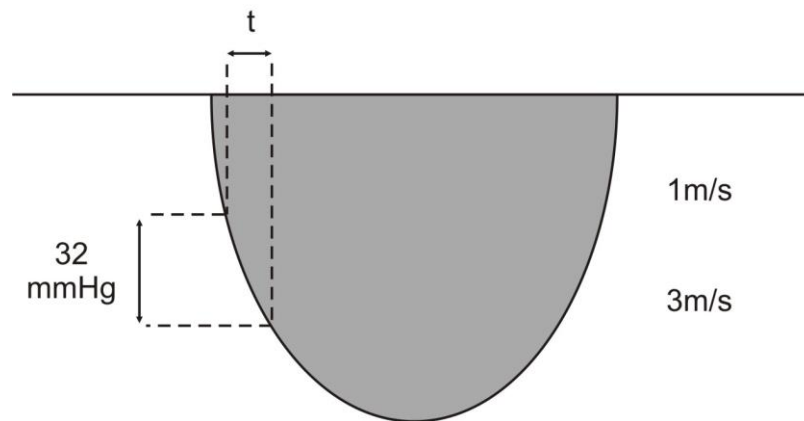


Abb. 2 Das echokardiografische Druck-Zeit-Integral: Darstellung des mitralen Insuffizienzsignals zur Berechnung des echokardiografischen linksventrikulären Druck-Zeit-Integrals  $\text{echo LV } dP/dt = 32\text{mmHg/t}$

#### 1.3.2.4 Die echokardiografische myokardiale Performance – Tei-Index

Der myokardiale-Performance-Index oder Index nach Tei et al. erfasst sowohl die systolische als auch diastolische Ventrikelfunktion. Er ergibt sich aus der Summe der isovolumetrischen Kontraktions- (IVCT) und Relaxationszeit (IVRT), dividiert durch die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET).

$$\text{Tei-Index} = (\text{IVCT} + \text{IVRT}) / \text{LVET}$$

Zu dessen Berechnung werden das transmitrale Einstrom- und das transaortale Ausstromprofil echokardiografisch bestimmt (Abb. 3). Die isovolumetrische Kontraktionszeit wird dabei vom Ende der A-Welle im transmitralen Flussprofil bis zum Einsetzen des Aortenflusses im transaortalen Ausstromprofil, die isovolumetrische Relaxationszeit vom Ende des Aortenflusses bis zum Beginn der E-Welle, gemessen. Das Zeitintervall zwischen Beginn (Aortenklappenöffnung) und Ende (Aortenklappenschluss) des transaortalen Flusses entspricht der linksventrikulären Auswurfzeit [33,34].

Der Tei-Index ermöglicht eine Einschätzung der globalen Funktion des linken Ventrikels. Er steigt mit sinkender linksventrikulärer Funktion. Das optimale AV-Delay wird somit durch den niedrigsten seriell gefundenen Tei-Index definiert [35,36].

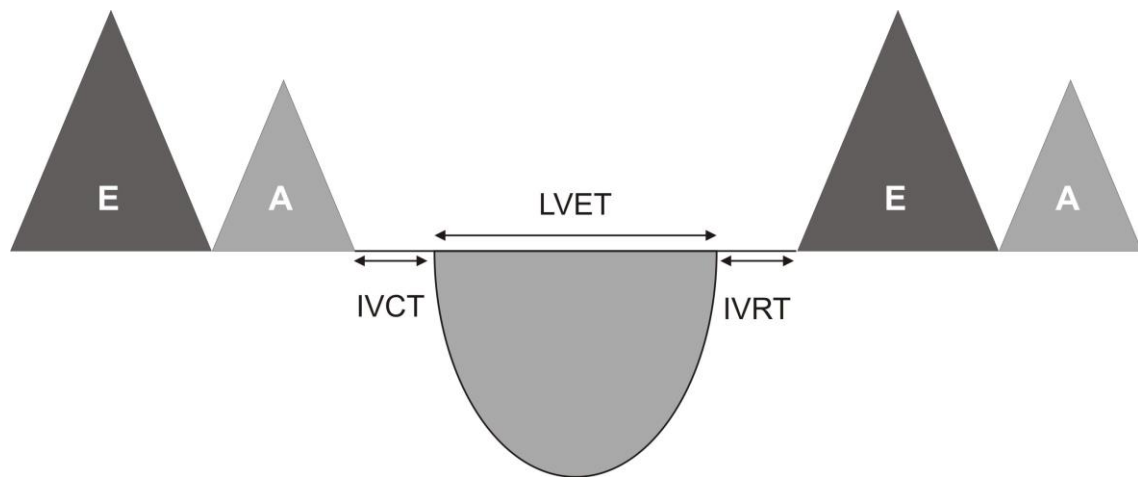


Abb. 3 Die echokardiografische myokardiale Performance: Bestimmung des myokardialen-Performance-Index im transmitralen Einstrom- und transaortalen Ausstromprofil. Der Tei-Index ergibt sich aus der Summe der isovolumetrischen Kontraktions- (IVCT) und Relaxationszeit (IVRT), dividiert durch die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET).

### 1.3.3 Nicht-echokardiographische Methoden der AV-Delay-Optimierung

#### 1.3.3.1 Das invasive Druck-Zeit-Integral

Für die Ermittlung des optimalen AV-Delays unter zu Hilfenahme der invasiven Druckanstiegsgeschwindigkeit (invasives LV  $dP/dt$ ) wird im Herzkatheterlabor nach arterieller Punktion ein Katheter mit piezoresistivem Drucksensor unter Durchleuchtung in den linken Ventrikel vorgeschoben.

Es werden simultan die aortale Blutdruckamplitude (pulse pressure), d.h. die Differenz zwischen dem Maximaldruck der Systole und dem Minimaldruck am Ende der Diastole sowie die Druckanstiegsgeschwindigkeit (Druck-Zeit-Integral) registriert. Der Anstieg des invasiv gemessenen intraventrikulären Drucks während der isovolumetrischen Kontraktion sowie die aortale Blutdruckamplitude ist ein Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität (invasives LV  $dP/dt$ ) [37]. Mit seriellen Messungen werden das optimale AV-Delay durch die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit sowie die maximale aortale Blutdruckamplitude bestimmt [38-40].

Invasive AV-Delay-Optimierungen sind trotz ihrer hohen Präzision zumeist wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Die Punktion arterieller Zugänge birgt gegenüber nichtinvasiven Verfahren ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Die Untersuchungsdauer dieses seriellen Verfahrens der AV-Delay-Optimierung nimmt ca. eine Stunde in Anspruch [41].

### **1.3.3.2 Die Impedanzkardiografie**

Bei dieser Methode werden mehrere Elektroden auf definierten Messpunkten am Thorax des Patienten positioniert. Über diese Elektroden wird ein hochfrequenter, niedrigamplitudiger Wechselstrom appliziert. Zwei dazwischen liegende Elektroden erfassen die Änderung der transthorakalen Spannung in Abhängigkeit vom Füllzustand der Aorta. Aus dem sich ergebenden elektrischen Signalverlauf können verschiedene kardiale Surrogatparameter bestimmt werden. Dazu gehört das Herzzeitvolumen, welches sich aus dem Maximum der transthorakalen Impedanzänderungen über die Dauer der Zeit ( $dZ/dt$ ), der Austreibungszeit des linken Ventrikels und der Herzfrequenz berechnen lässt [42-44].

Das AV-Delay wird schrittweise solange verändert, bis sich die Maxima der hämodynamischen Parameter einstellen. Das auf diese Weise seriell ermittelte AV-Intervall gilt als optimal [45-47].

### **1.3.3.3 Die Finger-Photoplethysmografie**

Die Finger-Photoplethysmografie ermöglicht die serielle, nicht-invasive, indirekte Messung der arteriellen Blutdruckänderungen. Dafür werden ein herkömmliches Pulsoximeter, eine spezielle Software sowie eine Fingermanschette, die das arterielle Volumen für die Messung konstant hält, benötigt. Der Plethysmograf erfasst durch photoelektrische Auswertung im Infrarotbereich Volumenschwankungen und berechnet den Blutdruck, der mit optimalen AV-Delay sein Maximum erreicht [48].

## **1.3.4 Implantatbasierte Methoden der AV-Delay-Optimierung**

### **1.3.4.1 Guidant`s Expert Ease for Heart Failure plus**

Der Expert Ease for Heart Failure plus (EEHF+) der Firma GUIDANT ist ein implantatbasierter Algorithmus zur AV-Delay-Optimierung, welcher auf den Ergebnissen des in der PATH-CHF- I und II Studie [39,40] verwendeten Expert Ease for Heart Failure (EEHF) basiert. Das optimale AV-Delay wird in den CRT-Geräten der Firma BOSTON SCIENTIFIC bzw. GUIDANT dabei automatisch anhand der QRS-Dauer im Oberflächen-EKG (QRS), der stimulierten (PAVi) bzw. wahrgenommenen (SAVi) intrinsischen atrioventrikulären Überleitungszeit im Elektrogramm und unter

Zuhilfenahme mehrerer spezifischen Koeffizienten (K1, K2, K3) in Abhängigkeit von der Elektrodenlage vorgeschlagen:

$$\text{EGM SAV} = K1 \times \text{QRS} + K2 \times \text{SAVi} + K3 \text{ bzw.}$$

$$\text{EGM PAV} = K1 \times \text{QRS} + K2 \times \text{PAVi} + K3$$

Die resultierenden SAV- bzw. PAV-Intervalle werden auf ein Minimum von 50ms und ein Maximum von 70% des gemessenen intrinsischen SAVi/PAVi begrenzt. Da dieser Algorithmus für die Elektrodenlage an der linksventrikulären freien Wand entwickelt wurde, müssen alle davon abweichenden Elektrodenlagen separat berücksichtigt werden und gehen näherungsweise als Koeffizientenänderung in die Formel mit ein [16].

Die Berechnungen des optimalen AV-Delays können bei diesem Verfahren ausschließlich bei Patienten mit einem intrinsischen AV-Intervall zwischen 100ms und 400ms unter Ruhebedingungen im Sinusrhythmus bei intakter AV-Überleitung erfolgen. Dies schließt belastungsabhängige AV-Delay-Optimierungen und Optimierungen bei AV-Block-Patienten aus [49].

#### **1.3.4.2 Boston Scientific`s SMART-AV**

Der Algorithmus der SMART-AV-Optimierung wurde aus dem Expert Ease for Heart Failure plus Algorithmus abgeleitet. Dabei wird das AV-Intervall unter Vorhofwahrnehmung und Vorhofstimulation aus dem intrakardialen Elektrogramm sowie der interventrikulären Verzögerung berechnet. Weiterhin nimmt ein zusätzlicher Korrekturfaktor in Abhängigkeit von der linksventrikulären Sondenlage auf die Dauer der AV-Intervalle Einfluss [50]. Eine detailliertere Beschreibung dieser Methode wurde bisher in der Literatur nicht gefunden.

#### **1.3.4.3 St. Jude Medical`s QuickOpt**

Der IEGM-basierte QuickOpt-Algorithmus ermöglicht die nichtinvasive Optimierung des AV-Delay durch automatisierte Vermessung intrakardialer Zeitintervalle am Programmer.

Unter der Annahme das die Dauer des intrakardialen atrialen Elektrogramm As (P-Wellen-Dauer) der Summe der indirekten linksatrialen Fernfeldaktivität und direkten

regionalen rechtsatrialen Aktivität entspricht, berechnet der QuickOpt-Algorithmus das optimale AV-Delay. Der Korrekturfaktor K entspricht dabei der Dauer vom Ende der P-Welle bis zur Spitze der R-Zacke und beträgt abhängig vom gemessenen Wert für As 30 oder 60ms.

$$\begin{aligned} \text{SAV}_{opt} &= \text{As} + K \\ \text{PAV}_{opt} &= \text{SAV}_{opt} + 50\text{ms} \end{aligned}$$

So soll garantiert werden, dass nach dem Ende der intrakardialen interatrialen Überleitungszeit die AV-Klappen vollständig geschlossen sind, die Vorlast maximiert ist und daraufhin die ventrikuläre Stimulation erfolgen kann. Die Festlegung des Endes des intrakardialen atrialen Signals ist diffizil und wird stark von der programmierten Vorhofempfindlichkeit beeinflusst [51,52].

Vergleiche zwischen dieser implantatbasierten AV-Delay-Methode und der ausführlichen echokardiografischen AV-Intervall-Optimierung nach Ismer et al. zeigten klinisch relevante Abweichungen, die die Zuverlässigkeit der Ergebnisse des QuickOpt-Algorithmus einschränken [53].

#### 1.3.4.4 Sorin's Peak Endocardial Acceleration

Durch Messung der Blutbeschleunigung mittels eines Microaccelerometersensor (BEST-Sensor = Biomechanical Endocardial Sorin Transducer) in der rechtsventrikulären Elektrodespitze werden Kontraktionsvibrationen des linken Ventrikels als PEA-Signal (Peak Endocardial Acceleration) erfasst. Dieses Signal korreliert gut mit der linksventrikulären Masse und damit mit der globalen Kontraktilität [54-56].

Das AV-Delay wird stufenweise verändert, für jede AV-Delay-Stufe das PEA-Signal für 10 bis maximal 100 Herzschläge aufgezeichnet und stufenabhängig im jeweiligen Stimulationsmodus grafisch dargestellt.

Ein Algorithmus interpoliert eine sigmoidale Kurve der Mittelwerte der PEA-Signale. Das optimale AV-Delay entspricht dem Wendepunkt dieser Kurve. Der Messablauf dieser semiautomatischen AV-Delay-Optimierung benötigt bei Erfassung von 10 Herzaktionen pro AV-Delay-Stufe insgesamt etwa 6 Minuten [19].

## 1.4 Zielstellungen

Die zahlreichen verschiedenen Möglichkeiten das AV-Intervall mit seriellen Verfahren bestmöglich zu programmieren bzw. optimal zu kalkulieren werden den klinisch praktischen Ansprüchen kaum gerecht.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen zum einen die AV-Delay-Optimierung nach Ritter et al. [56,57], welche insbesondere bei Patienten mit extremen AV-Intervallen Ungenauigkeiten zeigen kann [16,19], zum anderen die iterative AV-Intervall-Optimierung. Bei dieser hat sich neben dem erhöhten Zeitaufwand besonders die fehlende Singularität eines optimalen AV-Intervalls und die fehlende Reproduzierbarkeit als nachteilig erwiesen [23].

Aus diesem Grunde verlangt die klinische Routine nach semi-invasiven oder nicht-invasiven Methoden der AV-Delay-Optimierung, welche ohne zusätzliche gesundheitliche Risiken zeit- und kosteneffizient sind.

Ismer et al. [58] schlugen 2004, basierend auf der durch von Knorre et al. [59] eingeführten Approximation des optimalen AV-Delay bei AV-Block Patienten vor, die Approximation des optimalen AV-Delays für CRT-Patienten dann vorzunehmen, wenn andere präzisere Methoden nicht zugänglich sind.

Unter der Tatsache, dass das AV-Intervall grundsätzlich aus zwei Anteilen besteht, wird dazu seine elektrokardiografische Komponente im VDD- und DDD-Betrieb individuell exakt vermessen und der elektromechanische Anteil durch einen bei einer Kohorte von herzinsuffizienten CRT-Patienten echokardiographisch bestimmten Mittelwert ersetzt.

Da die elektrokardiografischen Komponenten des AV-Delays als interatriale Zeitintervalle mittels einer Ösophagusableitung einfach und rasch bestimmt werden können, war im Rahmen dieser Arbeit der Nutzen ihrer individuellen Messung in der kardialen Resynchronisationstherapie aufzuzeigen.

1. Unter der Zielstellung der Charakterisierung der implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle unter VDD- und DDD-Stimulation an einem ausgewählten Krankenhaus war zu klären:

Welche Unterschiede zeigen die implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle unter VDD- und DDD-Stimulation? Sind die Unterschiede signifikant?

Welche interindividuelle Verteilung zeigen die postoperativ vorliegenden implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle unter DDD- und VDD-Stimulation und wie groß ist deren als Sense-Kompensation bezeichnete Differenz?

2. Um den Stellenwert der Kenntnis der individuellen implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle für die Routine herauszuarbeiten, war zu klären:

Wie groß ist der Anteil der postoperativ unveränderlichen implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle an der Gesamtdauer der AV-Intervalle unter VDD- und DDD-Stimulation?

Wie viele Patienten zeigen mit nominal und empirisch eingestelltem AV-Intervall unter VDD- und DDD-Stimulation echokardiografische Zeichen einer Vorhofpfropfung, welche a priori auf eine hämodynamisch adverse Programmierung hinweist?

3. Mit der Zielstellung der Herausarbeitung des Nutzens einer AV-Delay-Optimierung sollte unter den Gegebenheiten der klinischen Routine an einem ausgewählten Krankenhaus gezeigt werden:

Welche Dauer haben die nominalen, empirischen, approximierten und optimalen AV-Intervalle unter VDD- bzw. DDD-Stimulation?

Wie groß sind die Differenzen der nominalen und empirischen AV-Intervalle und der durch Approximation berechneten AV-Intervalle unter VDD- und DDD-Stimulation? Gibt es signifikante Unterschiede?

Welche Differenzen bestehen zwischen den durch Approximation berechneten AV-Intervalle und den durch exakte Vermessung der Einzelkomponenten berechneten optimalen AV-Intervalle unter VDD- und DDD-Stimulation? Sind signifikante Unterschiede feststellbar?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Determinanten des optimalen AV-Intervalls

Ismer et al. stellten heraus [60], dass sich das hämodynamisch optimale atrio-ventrikuläre Zeitintervall bei vorhofwahrnehmender und -stimulierender Betriebsart stets aus der Summe des individuellen implantatbedingten interatrialen Zeitintervalls (IAZ) und einem individuell zu optimierenden elektromechanischen Zeitintervall (LA-Vp<sub>opt</sub>) zusammensetzt. Die Gesamtdauer des optimalen AV-Delays (AVD<sub>opt</sub>) bei beliebiger Herzfrequenz ist danach grundsätzlich darstellbar durch:

$$AVD_{opt} = IAZ + LA-Vp_{opt}$$

Während im Rahmen der Routine nur die Gesamtdauer des optimalen AV-Delays von Interesse ist, bietet dieser Ansatz die Möglichkeit, das optimale AV-Delay durch Einzelmessungen seiner bestimmenden Komponenten anzugeben. Für wissenschaftliche Fragestellungen ist dies von Vorteil. So ließ sich mit diesem Ansatz zum Beispiel der Einfluss verschiedener Faktoren wie körperliche Belastung und linksventrikulärer Funktionszustand auf das optimale AV-Intervall selektiv erfassen [61-65].

#### 2.1.1 Das implantatbedingte interatriale Zeitintervall IAZ

Das implantatbedingte interatriale Zeitintervall (IAZ) stellt die Startkomponente des AV-Delays dar. Es beschreibt die Zeitdauer, die vom triggernden Ereignis im jeweiligen Modus (atrial sense (As) bei VDD-Betrieb oder atrial pace (Ap) bei DDD-Betrieb) bis zum Beginn der linksatrialen Deflektion (LA) in der Ösophagusableitung (LAE) gemessen werden kann.

Die Vermessung des implantatbedingten interatrialen Zeitintervalls ist je nach vorhofwahrnehmender oder vorhofstimulierender Betriebsart unterschiedlich:



#### **2.1.1.1 Das IAZ unter vorhofwahrnehmender Betriebsart – As-LA**

Unter vorhofwahrnehmender Betriebsart kann das interatriale Zeitintervall As-LA zwischen dem Beginn des atrialen Echtzeit-Sensing-Markers (As) im Markerkanal und dem Beginn der linksatrialen Deflektion (LA) in der linksatrialen Ösophagusableitung (LAE) gemessen werden (Abb. 4).

Der Vorteil dieser Art der Messung besteht in der automatischen Generierung des Sensing-Markers (As) aufgrund der vom Implantat wahrgenommenen rechtsatrialen Deflektion. Prinzipiell kann das interatriale Zeitintervall auch als RA-LA zwischen dem Beginn der rechtsatrialen Deflektion (RA) im atrialen Elektrogramm der Schrittmacherelektrode (IEGM) und der linksatrialen Deflektion (LA) in der linksatrialen Ösophagusableitung (LAE) gemessen werden. In diesem Fall müssen geringe individuelle Schwankungen durch subjektive Festlegung des Beginns von RA in Kauf genommen werden. In beiden Fällen muss die Ausgabe der Elektrokardiogramme in Echtzeit, d. h. mit vernachlässigbarer Verzögerung erfolgen.

#### **2.1.1.2 Das IAZ unter vorhofstimulierender Betriebsart – Ap-LA**

Unter vorhofstimulierender Betriebsart wird das implantatabhängige interatriale Zeitintervall Ap-LA zwischen dem von der rechtsatrialen Elektrode abgegebenen Stimulus (Ap) und dem Beginn der linksatrialen Deflektion (LA) in der linksatrialen Ösophagusableitung (LAE) gemessen.

In der Regel ist das implantatbedingte interatriale Zeitintervall Ap-LA bei vorhofstimulierender Betriebsart in seiner Dauer länger als das interatriale Zeitintervall As-LA bei vorhofwahrnehmender Betriebsart, selten gleich. Dies wird dadurch erklärt, dass die vom Sinusknoten (SN) ausbreitende Erregungswelle, sobald sie von der rechtsatrialen Sonde als As wahrgenommen wird, schon eine gewisse Teilstrecke in Richtung des linkes Atrium zurückgelegt hat, wo sie zeitnah an der linksatrialen Sonde als linksatriale Deflektion (LA) in der ösophagealen Abbleitung (LAE) detektiert werden kann.

Hingegen muss die Kontraktionswelle, die der rechtsatriale Stimulus (Ap) nach Verstreichen des AV-Intervalls erregt, die gesamte Strecke von der rechtsatrialen Sondenposition bis zur linksatrialen Ösophagussonde, wo sie als linksatriale Deflektion (LA) wahrgenommen wird, zurücklegen. Zusätzlich erfolgt die Erregungsausbreitung

dabei nicht auf den physiologischen interatrialen Leitungsbahnen, sondern zwischen autochtonen Herzmuskelzellen des Arbeitsmyokards (Abb. 4).

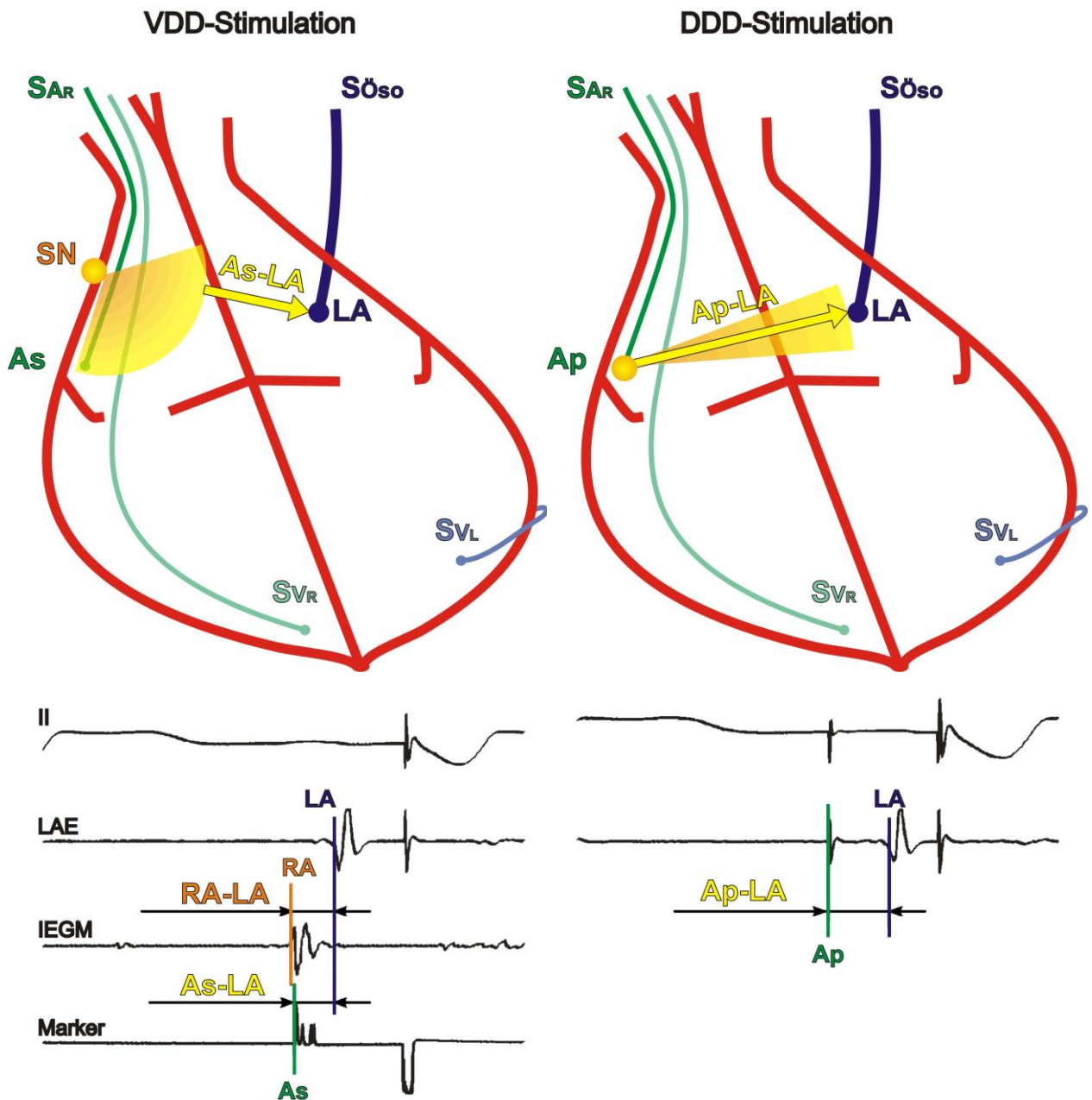


Abb. 4 Die implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle: Die natürliche Erregungswelle beginnt bei vorhofwahrnehmendem Betrieb (links) im Sinusknoten (SN) und ist beim Erreichen der rechtsatrialen Elektrode als RA im IEGM erkennbar. Dies führt im Schrittmacher zur Ausgabe des atrialen Sensingmarkers As im Markerkanal. Die Erregungswelle hat dann schon eine gewisse Teilstrecke in Richtung des linken Vorhofs zurückgelegt und wird bei dessen Deflexion von der linksatrialen Ösophagussonde LAE als LA detektiert. Das im linken Bild durch den gelben Pfeil markierte interatriale Zeitintervall As-LA im vorhofwahrnehmenden Betrieb ist daher in seiner Dauer meist kürzer als das interatriale Zeitintervall Ap-LA im DDD-Betrieb (rechts). Dieses beginnt mit dem rechtsatrialen Stimulus Ap, welcher die atrioventrikuläre Überleitungszeit startet und erreicht die linksatriale Ösophagusableitung LAE, an welcher die Erregung als LA detektiert wird erst nachdem die Erregungswelle die gesamte Strecke von der rechtsatrialen Sonde bis zur linksatrialen Ösophagusableitung zurückgelegt hat. Das im rechten Bild ebenfalls durch den gelben Pfeil markierte interatriale Zeitintervall Ap-LA im DDD-Betrieb ist daher in seiner Dauer meist länger als das interatriale Zeitintervall As-LA im VDD-Betrieb.

Mittels ergometrischer Untersuchungen konnte bei Herzschrittmacher- bzw. Defibrillatorpatienten mit AV-Block als auch bei solchen mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt werden, dass die implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle für VDD- und DDD-Stimulation zwischen Ruhebedingungen und submaximaler Belastung konstant bleiben [61,62,66].

Die das AV-Delay beginnende Komponente ist somit im genannten Belastungsbereich als individuelle Konstante anzusehen. Belastungsbedingte Änderungen der Dauer des AV-Delays sind somit nur auf Änderungen der elektromechanischen Komponente LA-Vp zurückzuführen [63].

### **2.1.2 Das optimale elektromechanische Zeitintervall LA-V<sub>popt</sub>**

Das optimale elektromechanische Zeitintervall LA-V<sub>popt</sub> ist die Endkomponente des AV-Delays. Während die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen interatrialen Zeitintervalle als gegeben hinzunehmen sind, ist das elektromechanische Zeitintervall der Teil des AV-Intervalls, welcher unabhängig von der gewählten Optimierungsmethode postoperativ individuell gestaltbar ist.

Der beschriebene Ansatz macht deutlich, dass jede postoperative Optimierung der AV-Intervalle ausschließlich aus der Optimierung der elektromechanischen Komponente, d.h. nur eines Teils der Gesamtdauer des AV-Delays besteht.

#### **2.1.2.1 Die linksatriale elektromechanische Aktion LA-EAC<sub>lang</sub>**

Die linksatriale elektromechanische Aktion bezeichnet die Dauer des ungestörten linksatrialen Beitrags zur linksventrikulären Füllung.

Sie wird im VDD-Betrieb unter der Programmierung eines unphysiologisch langen AV-Delays als Intervall LA-EAC<sub>lang</sub> vom Beginn der linksatrialen Deflektion (LA) im LAE bis zum Ende des linksatrialen Beitrages zur linksventrikulären Füllung (EAC<sub>lang</sub>) gemessen. Das Ende des linksatrialen Beitrages zur linksventrikulären Füllung ist dabei durch das Ende der A-Welle im transmitralen Flussbild (TMF) gekennzeichnet (Abb. 5). Für dessen exakte Erfassung muss das AV-Delay unphysiologisch lang programmiert werden. Nach Ismer et al. ist dies erfüllt, wenn das AV-Delay 150-200ms länger als das interatriale Zeitintervall As-LA programmiert wird. Mit dieser Definition wird die Messvorschrift unphysiologisch langes AV-Delay nach Ritter et al. an einen individuell

zu messenden Parameter geknüpft und ist damit nicht mehr als empirischer Wert anzusehen.

Ergometrische Untersuchungen an Patienten mit AV-Block oder mit chronischer Herzinsuffizienz zeigten, dass die linksatriale elektromechanische Aktion *LA-EAClang* diejenige Komponente des AV-Delays darstellt, welche sich bei belastungsinduziertem Frequenzanstieg verkürzt [61-64].

### **2.1.2.2 Die linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit *Vp-EACkurz***

Die linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit ist die Zeitdauer, die zwischen einem vorzeitig einfallenden ventrikulären Stimulus und konsekutiv vorzeitigem Ende des linksatrialen Beitrages zur linksventrikulären Füllung verstreicht.

Sie wird im DDD-Betrieb unter der Programmierung eines unphysiologisch kurzen AV-Delays zwischen dem ventrikulären Stimulus (*Vp*) und dem vorzeitigen Ende des linksatrialen Kontraktionsbeitrages zur linksventrikulären Füllung (*EACkurz*) gemessen. Dieser ist durch das Abreißen der A-Welle im transmitralen Flussbild (TMF) gekennzeichnet (Abb. 5).

Für dessen exakte Erfassung soll das unphysiologisch kurze AV-Delay nach Ismer et al. 30ms kürzer als das individuelle interatriale Zeitintervall *Ap-LA* programmiert werden. Auch in diesem Fall ist die Messvorschrift unphysiologisch kurzes AV-Delay nach Ritter et al. durch die vorangegangene Definition eindeutig an einen individuell zu vermessenden Parameter gebunden.

Somit ergibt sich das optimale elektromechanische Zeitintervall *LA-Vpopt* aus der Differenz zwischen der unter Ruhebedingungen individuell gemessenen linksatrialen elektromechanischen Aktion *LA-EAClang* und der linksventrikulären elektromechanischen Latenzzeit *Vp-EACkurz*:

$$LA-Vpopt = LA-EAClang - Vp-EACkurz$$

Vergleiche echokardiografischer Bestimmungen der Ejektionsfraktion an Herzinsuffizienz- und AV-Block-Patienten deuteten darauf hin, dass die linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit diejenige Komponente des AV-Delays darstellt, welche die linksventrikuläre Funktion widerspiegelt [65]. Die Verlängerung ihrer Dauer mit abnehmender Ejektionsfraktion erklärt die bei Trägern von CRT-Systemen die im Mittel

geringere Dauer der optimalen AV-Intervalle gegenüber AV-Block-Patienten mit unbeeinträchtigter linksventrikulärer Funktion.

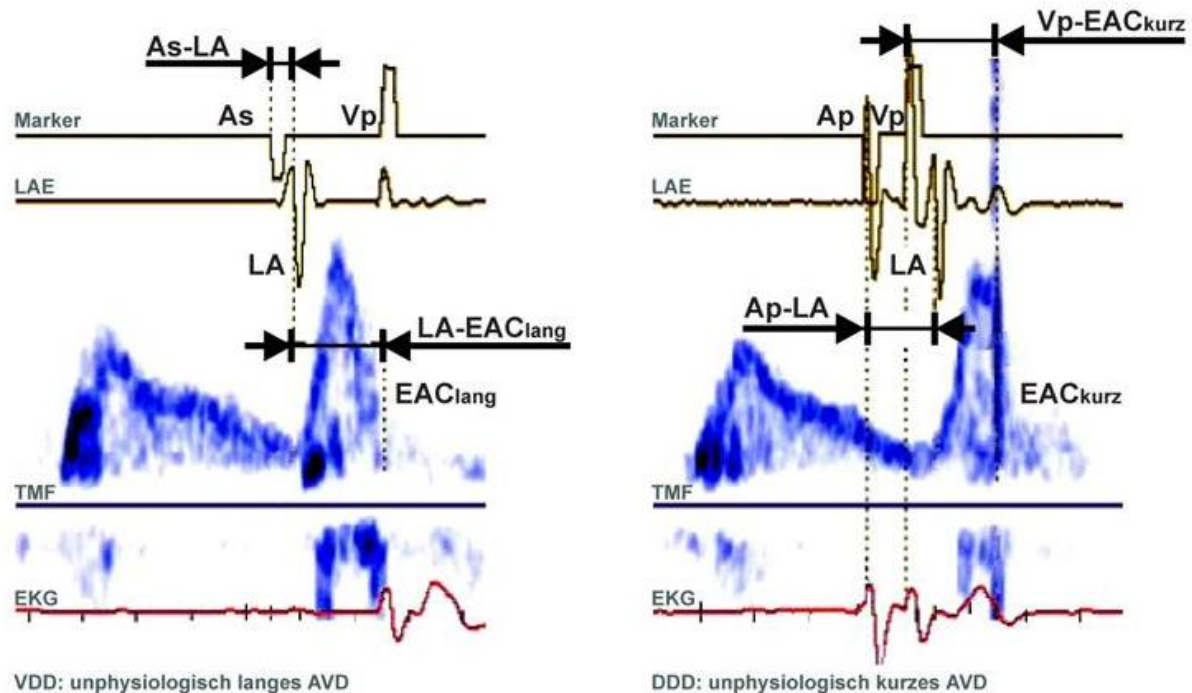


Abb. 5 Das optimale elektromechanische Zeitintervall: Vermessung der elektrokardiografischen und elektromechanischen Komponenten des optimalen AV-Delays. Simultanregistrierung des transmittalen Flussprofils (TMF), der gefilterten bipolaren linksatrialen Ösophagusableitung (LAE) und des telemetrischen Markerkanals (Marker). Unter der Programmierung eines nach Messung des individuellen interatrialen Zeitintervalls As-LA ausgewählten unphysiologisch langen AV-Delays erfolgt bei VDD-Stimulation im aufgenommenen linken Bild zunächst die Vermessung von LA-EAClang. Durch Programmierung der Grundfrequenz auf einen Wert von etwa  $10\text{min}^{-1}$  oberhalb der Sinusfrequenz und Programmierung eines anhand des gemessenen interatrialen Zeitintervalls Ap-LA ausgewählten unphysiologisch kurzen AV-Delays erfolgt anschließend die Vermessung von Vp-EACkurz. Das optimale AV-Delay für VDD- und DDD-Stimulation ergibt sich aus dem für den jeweiligen Modus gültigen interatrialen Zeitintervall (As-LA oder Ap-LA) aus  $\text{AVD}_{\text{opt}} = \text{IAZ} + \text{LA-EAClang} - \text{Vp-EACkurz}$ .

## 2.2 Grundgesetze des optimalen AV-Delays

Aus den oben genannten Zusammenhängen ergibt sich eine allgemeine Bestimmungsgleichung für das optimale AV-Intervall in Abhängigkeit von Herzfrequenz (f) und linksventrikulärer Funktion, welche über die Ejektionsfraktion (EF) charakterisiert ist:

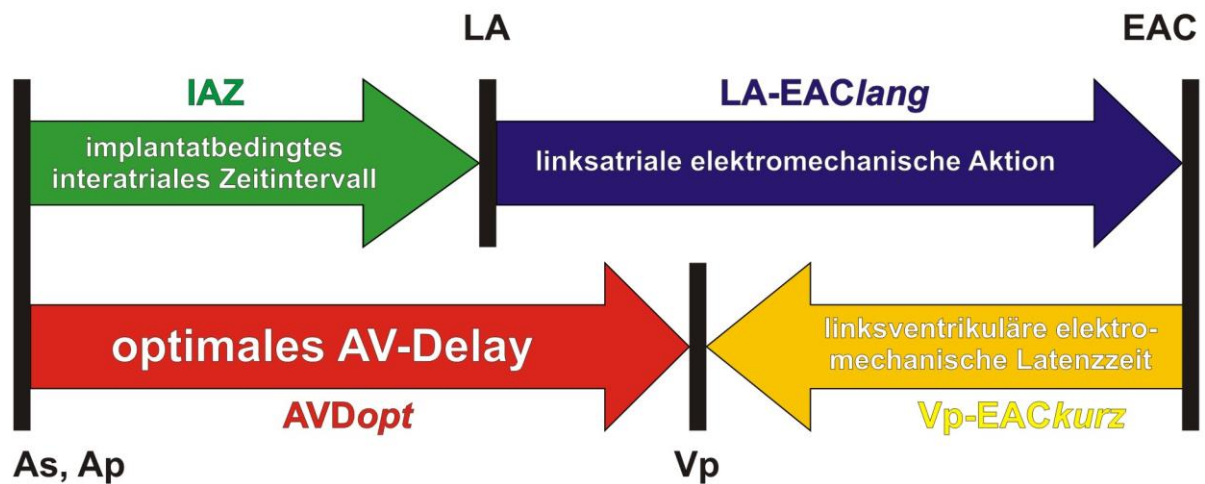
$$\text{AVD}_{\text{opt}}(f) = \text{IAZ} + \text{LA-EAClang}(f) - \text{Vp-EACkurz}(EF)$$

Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine Messungen zur Frequenzabhängigkeit der Einzelkomponenten des AV-Delays durchgeführt.

Die praktische Durchführung der Messungen mit dieser Methode erfolgte unter Ruhebedingungen anhand von nur zwei am Herzultraschallgerät aufgenommenen Bildern (Abb. 5). Nach Programmierung der Grundfrequenz unterhalb der Sinusfrequenz wird im VDD-Modus das interatriale Zeitintervall As-LA bestimmt. Unter der Programmierung eines ca. 150-200ms längeren AV-Intervalls wird die linksatriale elektromechanische Aktion LA-EAC $_{lang}$  gemessen (Abb. 5 links). Daraufhin wird die Grundfrequenz auf einen Wert von etwa  $10\text{min}^{-1}$  oberhalb der Sinusfrequenz programmiert, sodass sich eine sequentielle atrio-ventrikuläre Stimulation einstellt. Nach Messung des interatrialen Zeitintervalls Ap-LA und Programmierung eines 30ms kürzeren AV-Intervalls wird nun die linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit Vp-EAC $_{kurz}$  in einem zweiten Bild vermessen (Abb. 5 rechts).

Das optimale AV-Delay wird damit zu einem Parameter, der durch drei individuelle Kenngrößen bestimmt wird: dem postoperativ als gegeben hinzunehmenden individuellen interatrialen Zeitintervall und dem zu optimierenden elektromechanischen Intervall LA-Vp, welches sich aus der Differenz der Determinanten LA-EAC $_{lang}$  und Vp-EAC $_{kurz}$  bestimmt.

Dieser Ansatz verdeutlicht die besondere Stellung der linksatrialen Deflektion als einziger atrialer, nichtinvasiv zugänglicher Linksherzmarker. Sie unterteilt das optimale AV-Delay in eine elektrokardiografische und elektromechanische Komponente. Während die elektrokardiografische Komponente postoperativ vorgegeben ist, ist die elektromechanische Komponente der eigentliche Gegenstand jeder AV-Delay-Optimierung (Abb. 6).



$$\text{AVD}_{\text{opt}} = \text{IAZ} + \text{LA-EAC}_{\text{lang}} - \text{Vp-EAC}_{\text{kurz}}$$

Abb. 6 Das Prinzip der diastolischen AV-Delay-Optimierung nach Ismer et al.: Das optimale AV-Delay ist die Summe aus individuellen Größen, dem implantatbedingten interatrialen Zeitintervall und der linksatrialen elektromechanischen Aktion, vermindert um die linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit. Die linksatriale Deflektion unterteilt somit das optimale AV-Delay in eine elektrokardiografische und eine elektromechanische Komponente.

Folgende Grundgesetze lassen sich aus der diastolischen AV-Delay-Optimierung mittels transösophagealer linksatrialer Elektrografie nach Ismer et al. ableiten:

- Das optimale AV-Delay ist stets als Summe aus seinem individuellen elektrokardiografischen und elektromechanischen Anteil darstellbar.
- Es startet mit dem individuellen implantatbedingten interatrialen Zeitintervall und endet mit dem Ablauf eines sich daran anschließenden, nach hämodynamischen Kriterien bestimmten, individuellen elektromechanischen Intervall optimaler Dauer.
- Das implantatbedingte interatriale Zeitintervall ist postoperativ vorgegeben und in seiner Dauer durch Programmierung nicht zu beeinflussen.
- Jedwede postoperative AV-Delay-Optimierung betrifft somit allein die Optimierung des elektromechanischen Intervalls.
- Die linksatriale Deflektion aus der Ösophagusableitung als nichtinvasiv zugänglicher Zeitmarker teilt das optimale AV-Delay in seine beiden Anteile.
- Der elektromechanische Anteil des optimalen AV-Delays ist die Differenz aus der Dauer der individuellen linksatrialen elektromechanischen Aktion und der linksventrikulären Latenzzeit.

- Der elektromechanische Anteil ist nach derzeitiger Kenntnis stets positiv und in jedem Fall für beide Betriebsarten (VDD- und DDD-Stimulation) gleich.
- Folglich ist das optimale AV-Delay in beiden Betriebsarten (VDD- und DDD-Stimulation) in der Regel größer als das wirksame interatriale Zeitintervall (As-LA bzw. Ap-LA).
- Der Unterschied der optimalen SAV- und PAV-Intervalle (Sense-Kompensation) ist grundsätzlich gleich der Differenz der jeweiligen implantatbedingten Zeitintervalle (As-LA bzw. Ap-LA).

### 2.3 Approximation des optimalen AV-Intervalls

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Bestimmung des optimalen AV-Intervalls aus dessen elektrokardiografischen und elektromechanischen Determinanten erfordert neben einer transösophagealen EKG-Ableitung individuelle Messungen mit dem Herzultraschallgerät. Diese aufwendige Methode liefert differenzierte Informationen im Sinne einer wissenschaftlichen Grundlagenforschung, welche über die Erfordernisse der Routineversorgung hinausgeht. Für letztere ist allein die Gesamtdauer des optimalen AV-Delays von Interesse. In der Routine bestehen oft sowohl ökonomische als auch apparative Einschränkungen. Mit diesen stellt sich für die AV-Delay-Optimierung die Frage nach vereinfachten Lösungen.

Mit Verzicht auf höchstmögliche Genauigkeit lässt sich ausgehend vom oben beschriebenen Ansatz eine Approximation der optimalen AV-Intervalle durch alleinige individuelle Erfassung seiner elektrokardiografischen Komponente vornehmen [58].

Bei einer in diesem Sinne erstmals durch von Knorre et al. [59] vorgeschlagenen Lösung wird der individuell optimale elektromechanische Anteil des AV-Delays durch den kollektiven Mittelwert einer Patientengruppe mit gleichem Krankheitsbild ersetzt. Letzterer wurde zunächst für Patienten mit AV-Block und unbeeinträchtigter linksventrikulärer Funktion zu 70ms [59,67,68], später für CRT-Patienten zu 50ms [69,70] bestimmt.

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass sie ohne Herzultraschallgerät, allein mittels einer Ösophagusableitung und somit rasch durchführbar ist. Mit ihr wird das beim aktuell programmierten AV-Delay vorliegende Intervall LA-Vp zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion LA und dem ventrikulären Stimulus Vp in der



Ösophagusableitung LAE individuell vermessen. Seine Abweichung vom oben genannten kollektiven Mittelwert ergibt die für die Programmierung des approximierten AV-Delays vorzunehmende Korrektur.

Das annähernd optimale AV-Delay  $AVD_{approx}$  ergibt sich somit als Summe aus dem aktuell eingestellten AV-Delay  $AVD_{aktuell}$  und dem individuell gemessenen Intervall LA-Vp, vermindert um den kollektiven Mittelwert LA-Vp<sub>opt</sub> von 50ms bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz:

$$AVD_{approx} = AVD_{aktuell} - LA-Vp + LA-Vp_{opt}$$

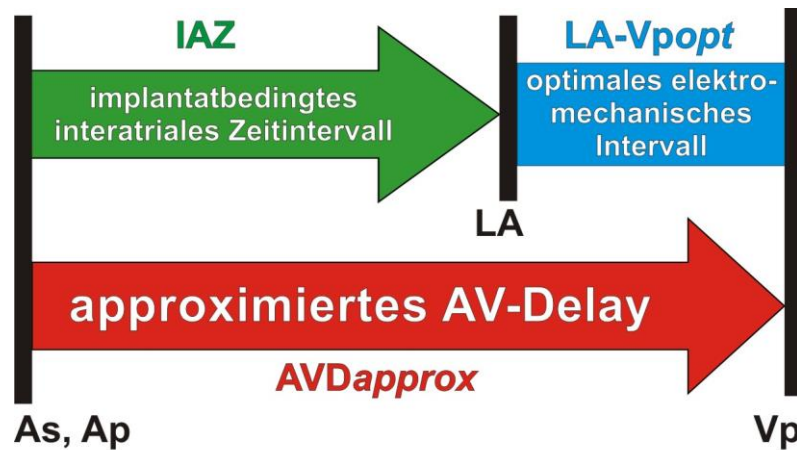
Die praktische Durchführung der Messungen erfolgt bei vorhofwahrnehmender Stimulation unter Kenntnis des dabei aktuell wirksamen SAV-Intervalls durch Messung des Intervalls LA-Vp bei Sinusfrequenz, womit das approximierte optimale AV-Delay für den VDD-Modus berechnet werden kann. Anschließend wird die Grundfrequenz auf etwa  $10\text{min}^{-1}$  oberhalb der Sinusfrequenz programmiert, wodurch sich eine sequentielle atrio-ventrikuläre Stimulation einstellt. Unter Kenntnis des dabei wirksamen PAV-Intervalls im vorhofstimulierenden Betrieb wird die Dauer von LA-Vp gemessen und das approximierte AV-Delay für den DDD-Modus entsprechend berechnet.

Da die Differenz aus dem aktuellen AV-Delay und dem darunter gemessenen Intervall LA-Vp identisch mit dem implantatbedingten interatrialen Zeitintervall IAZ ist, kann obige Gleichung auch wie folgt geschrieben werden:

$$AVD_{approx} = IAZ + LA-Vp_{opt}$$

Diese Darstellung verdeutlicht, dass sich die eben beschriebene Approximation der optimalen AV-Intervalle SAV und PAV aus der Grundgleichung für das optimale AV-Delay ableitet.

Da bei dieser Methode die interatrialen Zeitintervalle individuell exakt gemessen werden und nur das optimale elektromechanische Intervall LA-Vp<sub>opt</sub> durch einen kollektiven Mittelwert approximiert wird, kann auch nur allein dessen Anteil am optimalen AV-Delay fehlerbehaftet sein (Abb. 7).



$$AVD_{approx} = IAZ + LA-Vp_{opt}$$

Abb. 7 Das Prinzip der approximativen AV-Delay-Optimierung nach Ismer et al.: Das approximierte AV-Delay ist die Summe aus dem individuellen implantatbedingten interatrialen Zeitintervall und dem kollektiven Mittelwert des optimalen elektromechanischen Intervalls einer Patientengruppe mit gleichem Krankheitsbild. Auch bei der Approximation des AV-Intervalls unterteilt die linksatriale Deflexion das AV-Delay in eine elektrokardiografische und eine elektromechanische Komponente.

## 2.4 Apparativer Untersuchungsaufbau

Für diese Arbeit machten sich, je nachdem ob die optimalen AV-Intervalle aus ihren echo- und elektrokardiografischen Determinanten berechnet oder approximiert werden sollten, unterschiedlich aufwendige Untersuchungsaufbauten erforderlich. Zudem waren in Abhängigkeit von Hersteller und Typ weitere Modifikationen nötig, so dass drei verschiedene Messplätze Verwendung fanden. Alle Messungen erfolgten dabei im Liegen, in Rückenlage der Patienten unter Einhaltung der üblichen Sicherheitsregeln, wie dem Beisein eines Arztes, dem Vorhandensein eines Defibrillators etc..

### 2.4.1 AV-Delay-Optimierung bei Implantaten der Firma Medtronic

Zur Messung der individuellen echo- und elektrokardiografischen Determinanten des AV-Delays bei Patienten mit MEDTRONIC-Implantaten konnten im Rahmen einer diastolischen AV-Delay-Optimierung mittels Herzultraschallgerät das transmitrale Flussprofil (TMF), das Oberflächen-EKG (EKG), die linksatriale Ösophagusableitung (LAE) und die Signale des Markerkanals simultan registriert werden. Die Markersignale

wurden über das Programmerinterface 2090AB, die linksatriale Ösophagusableitung direkt in je einen DC-Eingang des Herzultraschallgerätes eingespeist (Abb. 8).

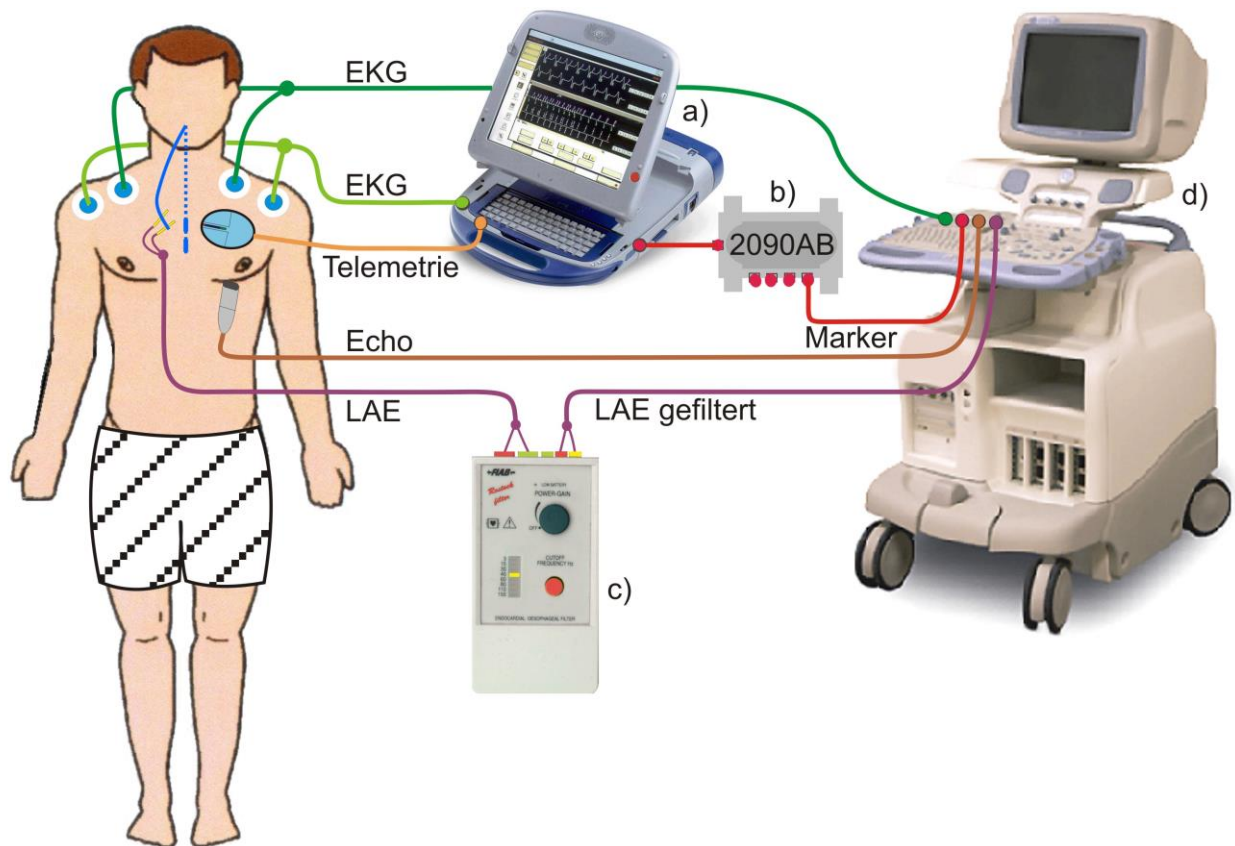


Abb. 8 Untersuchungsaufbau für die AV-Delay-Optimierung für MEDTRONIC-Implantate: Für Patienten mit Aggregaten der Firma MEDTRONIC war der oben gezeigte Untersuchungsaufbau zur Bestimmung der elektro- und echokardiografischen Determinanten des optimalen AV-Delays für VDD- und DDD-Stimulation notwendig. Die Verwendung des Programmerinterface 2090AB ermöglicht die Analogausgabe des telemetrischen Markerkanals zur Einspeisung in den DC-Eingang des Herzultraschallgerätes. In einen weiteren DC-Eingang wird über den OSYKA Rostockfilter die transösophageal abgeleitete bipolare Ösophagusableitung eingespeist. a) MEDTRONIC CareLink Programmer 2090; b) Interface 2090AB; c) OSYKA Rostockfilter; d) Herzultraschallgerät

Diese Technik war ausschließlich bei Implantaten der Firma MEDTRONIC durchführbar. Diese ermöglichen über die speziellen Schnittstellen 2090AB ihrer Programmiergeräte die Ausgabe analoger intrakardialer Elektrogramme, Markersignale und Oberflächen-EKG zum Anschluss an beliebige analoge Registriergeräte, wie zum Beispiel an ein Herzultraschallgerät.

Zur Darstellung der linksatrialen Ableitung wurde den Patienten eine bipolare Ösophaguselektrode Typ TO2/5F (OSYPKA GmbH, Rheinfelden) peroral appliziert. Die Amplitude der linksatrialen Deflektion im LAE ist von der Position des ableitenden Elektrodenpaares in Bezug auf den linken Vorhof abhängig. Bei einer Hochpassfilterung

von 15Hz kann die maximale linksatriale Deflektion bei durchschnittlich großen Erwachsenen in der Regel bei Einführung von ca. 38cm ab der oberen Zahnreihe erfasst werden. Um die linksatriale Deflektion von der durch die Elektroden ebenfalls erfassbare Kammerdeflektion möglichst zu isolieren bzw. separieren zu können, wurde danach auf eine 40Hz Filterung umgeschaltet (Abb. 9).

Für die Filterung der linksatrialen ösophagealen Ableitung (LAE) wurde der Filterverstärker Rostockfilter (OSYPKA GmbH, Rheinfelden) verwendet. Er bietet neben der Signalverstärkung eine Butterworth-Hochpassfilterung des bipolar abgeleiteten Ösophagus-Elektrogramms im Bereich von 3-40Hz. Dadurch ist der Ausschluss von niederfrequenten Artefakten und somit die isolierte Darstellung der linksatrialen Deflektion bei weitestgehender Unterdrückung der Kammerkomplexe möglich.

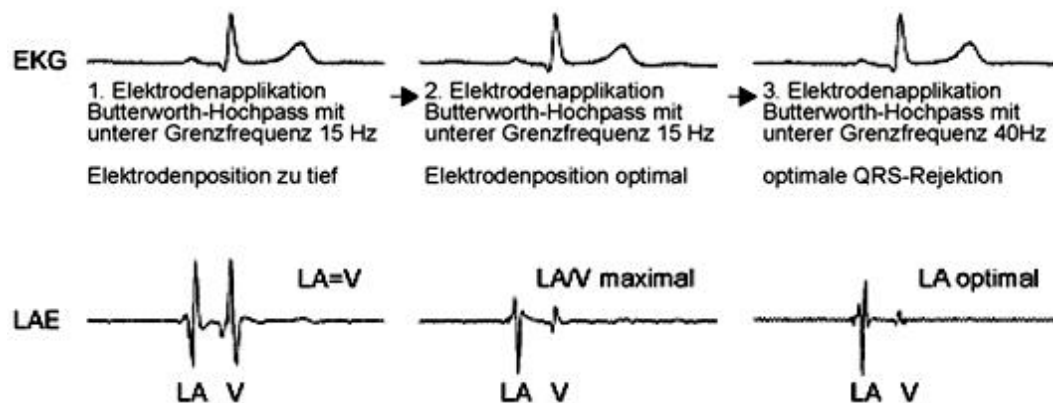


Abb. 9 Butterworth-Hochpassfilterung der linksatrialen Deflektion: Darstellung der linksatrialen Butterworth-hochpassgefilterten Deflektion bei bipolarer Ableitung vom Ösophagus. Die Positionierung der Elektrode wird bei einer unteren Filtergrenzfrequenz von 15Hz so vorgenommen, dass die Amplitude der linksatriale Deflektion (LA) ihre maximale Größe erreicht. Eine isolierte Darstellung dieser und Unterdrückung des ventrikulären Signals (V) in der Ösophagusableitung gelingt durch Umschaltung auf 40Hz.

#### 2.4.2 AV-Delay-Optimierung bei Implantaten beliebiger Hersteller

Zur Bestimmung von echo- und elektrokardiografischen AV-Delay-Determinanten bei Patienten mit Implantaten beliebiger Hersteller wurde die über den Rostockfilter gefilterte bipolare Ösophagusableitung über einen DC-Eingang in das Herzultraschallgerät eingespeist und am Bildschirm simultan mit dem transmitralen Flussprofil und dem Oberflächen-EKG dargestellt (Abb. 10).

Da die Bandbreite des EKG des Herzultraschallgerätes und seiner DC-Eingänge die Erkennbarkeit ventrikulärer Stimuli zuweilen erschwerte, wurde zudem simultan die Ösophagusableitung im Programmer BIOTRONIK ICS3000 gefiltert und mit dem

Oberflächen-EKG dargestellt. Auf diese Weise stehen in solchen Fällen zwei Geräte, Herzultraschall und Programmer, zur Vermessung der linksatrialen Deflektion als Messreferenz zur Verfügung.

Der Programmer ICS3000 ermöglicht als einziges derzeit auf dem Markt befindliches Programmiergerät die Messung interatrialer Zeitintervalle. Hierfür wurde auf Veranlassung der Universität Rostock die Option einer Butterworth-Hochpass-gefilterten Ösophagusableitung implementiert. Nach gewohnter Applikation und Anschluss der Ösophaguselektroden über den Adapter PK199 an das Programmiergerät kann dann das 40Hz hochpassgefilterte linksatriale Elektrogramm in Kombination mit einem dreikanaligen Oberflächen-EKG auf dem Programmerbildschirm dargestellt und ausgedruckt bzw. zur Calippervermessung aufgenommen werden. Diese Option ermöglicht die Bestimmung der interatrialen Zeitintervalle bei Patienten mit Implantaten beliebiger Modelle und Hersteller.

Hierzu muss lediglich das aktuell wirksame AV-Delay *AVD<sub>aktuell</sub>* bekannt sein. Die interatrialen Zeitintervalle IAZ lassen sich dann nach Messung der aktuell wirksamen AV-Intervalle PAV/SAV in ihren entsprechenden Modi in der Ösophagusableitung LAE zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion LA und dem ventrikulären Stimulus Vp bestimmen:

$$IAZ = AVD_{aktuell} - LA-Vp$$

Bei Patienten mit Implantaten der Firma BIOTRONIK stehen zusätzlich auch intrakardiale Elektrogramme und Marker zur Verfügung. Hier lassen sich die interatrialen Zeitintervalle direkt durch Messung von As-LA bzw. Ap-LA am BIOTRONIK ICS3000 Programmerbildschirm vermessen. Die Bestimmung der elektromechanischen Intervalle LA-EAC<sub>lang</sub> und Vp-EC<sub>kurz</sub> erfolgte entsprechend Abb. 5 am aufgenommenen Herzultraschallbildschirm durch simultane Darstellung des transmitralen Flussprofils und der hochpassgefilterten bipolaren Ösophagusableitung.

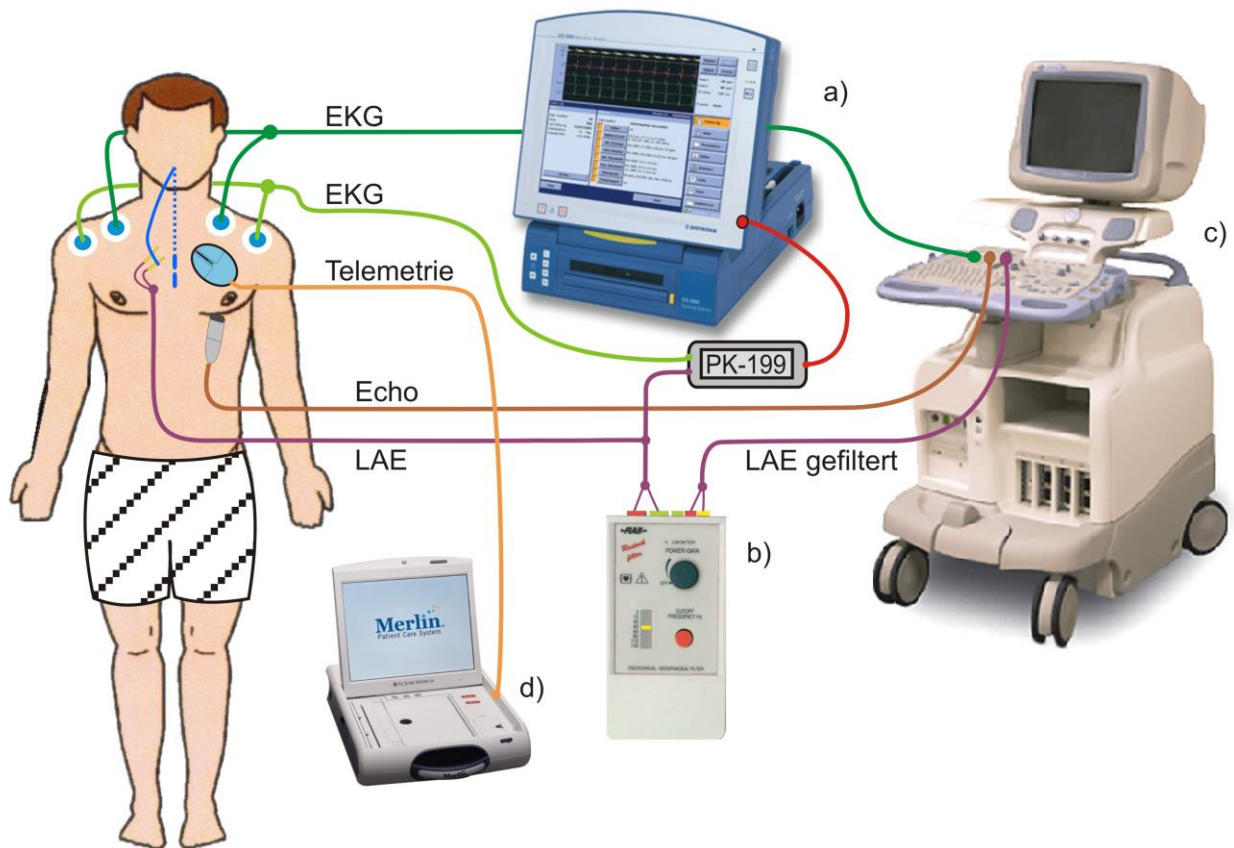


Abb. 10 Untersuchungsaufbau für die AV-Delay-Optimierung beliebiger Implantate: Für Patienten mit Aggregaten beliebigen Typs und Herstellers war der oben gezeigte Untersuchungsaufbau zur Bestimmung der elektro- und echokardiografischen Determinanten des optimalen AV-Delays für VDD- und DDD-Stimulation erforderlich. In diesem Fall wird unter Kenntnis der jeweils aktuell programmierten AV-Intervalle die Ösophagusableitoption des Programmes BIOTRONIK ICS3000 zur exakten Bestimmung des interatrialen Zeitintervalls verwendet. Da ohne Markerkanal die Erkennbarkeit ventrikulärer Stimuli am Herzultraschallgerät zuweilen schwierig sein kann, steht in diesen Fällen die an beiden Geräten, Herzultraschall- und Programmierer gut vermessbare linksatriale Deflektion als Messreferenz zur Verfügung. a) BIOTRONIK ICS3000 Programmierer; b) OSYPKA Rostockfilter; c) Herzultraschallgerät; d) ST.JUDE MEDICAL Merlin Programmierer

### 2.4.3 AV-Delay-Approximation bei Implantaten beliebiger Hersteller

Der Programmierer BIOTRONIK ICS3000 kann, wie auch sein Vorgänger PMS1000, in der Routine bei Trägern von Implantaten beliebiger Hersteller für eine vereinfachte Approximation des AV-Delays (siehe Seite 27 Approximation des optimalen AV-Intervalls) genutzt werden. Durch Anschluss einer Ösophaguselektrode und des Oberflächen-EKG über den optionalen Adapter PK-199, konnte die Butterworth-hochpassgefilterte Ösophagusableitung ohne weitere Zusatzgeräte simultan mit dem dreikanaligen Oberflächen-EKG am Programmiererbildschirm zur Calippervermessung der interatrialen Zeitintervalle dargestellt werden (Abb. 11).



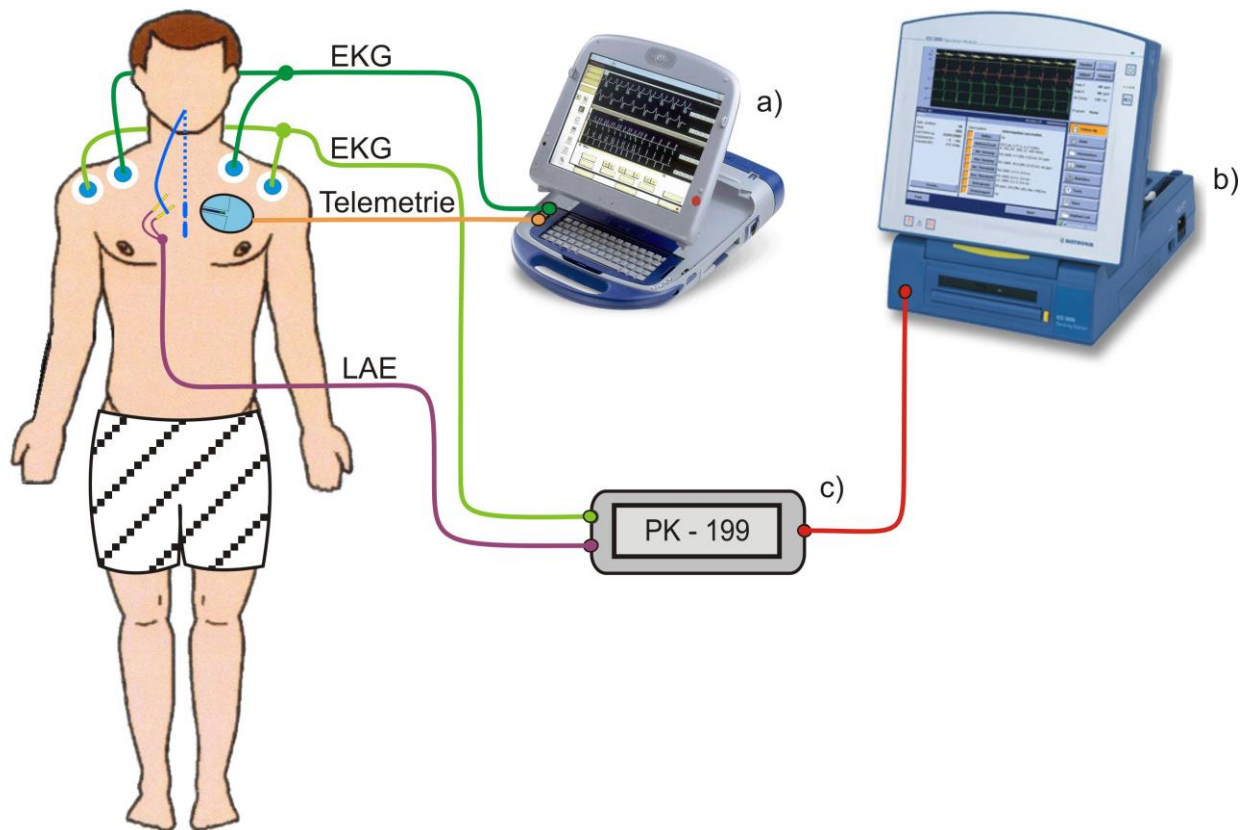


Abb. 11 Untersuchungsaufbau für die AV-Delay-Approximation beliebiger Implantate: Für Patienten mit Aggregaten beliebigen Typs und Herstellers war der oben gezeigte Untersuchungsaufbau zur approximativen AV-Delay-Optimierung für VDD- und DDD-Stimulation erforderlich. Die interatrialen Zeitintervalle werden am BIOTRONIK Programmer ICS3000 exakt vermessen und mit dem kollektiven Mittelwert des elektromechanischen Intervalls von 50ms zum annähernd optimalen AV-Intervall PAV bzw. SAV summiert. a) MEDTRONIC CareLink Programmer 2090; b) BIOTRONIK Programmer ICS3000; c) PK-199 Adapter

## 2.5 Einschlusskriterien

Unsere Untersuchungen betrachten Patienten des ASKLEPIOS Klinikum-Uckermark Schwedt/Oder, welche aufgrund der leitliniengerechten Erfüllung der Indikationskriterien zur Resynchronisationstherapie mit einem Dreikammersystem versorgt wurden und auf Verlangen des leitenden Arztes eine individuelle hämodynamische Optimierung erfahren sollten. Die berücksichtigten Patienten waren zum Zeitpunkt der Messungen im Vergleich zum Zeitpunkt vor der kardialen Resynchronisationstherapie in gebessertem bzw. re kompensierten Allgemeinzustand und erfüllten folgende Kriterien:

- Alter über 18 Jahre
- stattgehabte Implantation eines biventrikulären Systems zur kardialen Resynchronisationstherapie
- nominal oder empirisch eingestelltes AV-Delay

- gegebenes Einverständnis nach detaillierter Aufklärung

Patienten, die genannte Kriterien nicht erfüllten oder Ausschlusskriterien wie Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern zeigten und/oder an Erkrankungen des Ösophagus litten, wurden nicht berücksichtigt.

## **2.6 Patientenuntersuchung**

Echo- bzw. elektrokardiographische AV-Delay-Optimierungen wurden im Rahmen der Wissenschaftskooperation zwischen den Abteilungen Kardiologie der Universitätsmedizin Rostock und des ASKLEPIOS Klinikum-Uckermark Schwedt/Oder durchgeführt. Die Messungen wurden in dem Zeitraum von März 2005 bis Mai 2010 unter logistischer Unterstützung der Firma BIOTRONIK erhoben. Alle Messungen erfolgten im Rahmen einer Implantatnachsorge. Auf deren Basis wurden die zuvor empirisch programmierten bzw. in der nominalen Werkseinstellung belassenen AV-Intervalle korrigiert. Die Optimierung des AV-Delays erfolgte durch Approximation und zusätzlich bei einem Teil der Patienten durch die echokardiografische Vermessung der elektromechanischen Intervalle.

Die Patienten wurden zuvor über die Ziele und den Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Neben den allgemeinen Patientendaten und den aus der AV-Delay-Optimierung bzw. Approximation erhobenen Parameter waren sie durch die folgenden kardiologischen Kriterien charakterisiert: präoperative und postoperative Ejektionsfraktion, präoperatives und postoperatives NYHA-Stadium, Breite des QRS-Komplexes, Messdaten der linksventrikulären Volumina, Herzklappenvitien, durchlebter Myokardinfarkt und stattgehabte ventrikuläre Tachykardie. Die Vollständigkeit dieser Charakterisierung richtete sich dabei nach der Vollständigkeit der Patientenakten.

## **2.7 Statistische Datenanalyse**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe der Statistik- und Analyse-Software SPSS 17.0 (SPSS GmbH, München). Die Messwerte wurden durch die Anzahl, Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen in den jeweiligen



Tabellen charakterisiert. Die nominalen und empirischen sowie die echokardiografisch optimierten AV-Intervalle wurden mit den approximierten AV-Intervallen zusätzlich mithilfe des Paardifferenzentests für abhängige Stichproben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  auf Signifikanz geprüft.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Unsere Untersuchungen fanden an insgesamt 107 Patienten aus dem Einzugsgebiet des ASKLEPIOS Klinikum Uckermark in Schwedt/Oder statt. Zum Zeitpunkt der Messungen zeigten 26 Patienten Vorhofflimmern. Bei 3 Patienten war keine Ösophagussondenapplikation möglich. Damit beziehen sich die folgenden Betrachtungen auf 78 Patienten, bei denen eine AV-Delay-Optimierung mittels Approximation durchgeführt wurde. Bei 46 (59,0%) Patienten konnte zudem eine echokardiografische AV-Delay-Optimierung durchgeführt werden.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten lag zwischen 46 und 83 Jahren und betrug  $69,2 \pm 8,5$  Jahre. Das Alter der 19 weiblichen Patienten lag zwischen 51 und 83 Jahren im Durchschnitt bei  $70,1 \pm 9,0$  Jahren. Die 59 männlichen Patienten waren zwischen 46 und 83 Jahre alt, im Durchschnitt  $69,0 \pm 8,4$  Jahre alt (Tab. 2).

Tab. 2 Patientenalter: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) des gesamten, weiblichen und männlichen Patientenalters in Jahren.

	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	$\sigma$
Alter gesamt	78	46	83	69,24	8,476
Alter weiblich	19	51	83	70,05	9,003
Alter männlich	59	46	83	68,97	8,360

Alle Patienten waren entsprechend des Stufenschemas zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz versorgt. Dabei wurden 94,9% der Patienten mit ACE-Hemmern bzw. AT<sub>1</sub>-Antagonisten, 93,6% mit Betablockern, 85,9% mit Diuretika und 57,7% mit Herzglykosiden therapiert (Abb. 12).

Dabei erhielten 14,1% zwei, 39,7% drei und 46,2% der Patienten alle vier der genannten kardiovaskulären Arzneimittelgruppen.

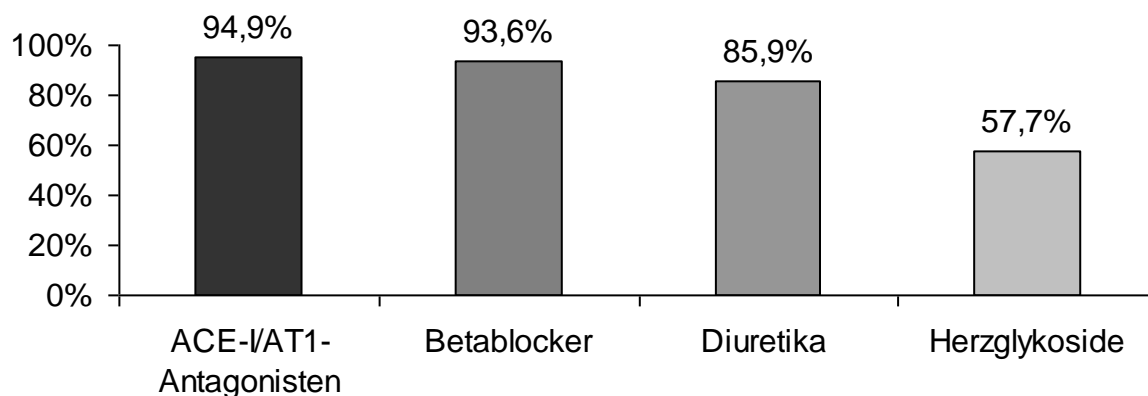


Abb. 12 Einnahme kardiovaskulärer Medikamente: Prozentualer Anteil der Patienten, die die jeweiligen Pharmaka zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz erhielten.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug präoperativ im Durchschnitt  $26,9\% \pm 7,8\%$ . Bei 24 (30,7%) Patienten lagen postoperativ durchgeführte echokardiografische Vermessungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion vor, die im Durchschnitt  $39,6\% \pm 9,3\%$  betrug. Es stellte sich damit eine Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch CRT-Implantation von durchschnittlich  $13,6\% \pm 7,9\%$  heraus (Abb. 13).

Das durchschnittliche NYHA-Stadium vor Implantation betrug  $3,3 \pm 0,4$ . Postoperativ stellte sich ein durchschnittliches NYHA-Stadium von  $2,1 \pm 0,6$  ein. Damit war im Durchschnitt eine Änderung des NYHA-Stadiums um  $1,3 \pm 0,6$  Stufen zu verzeichnen (Abb. 13).

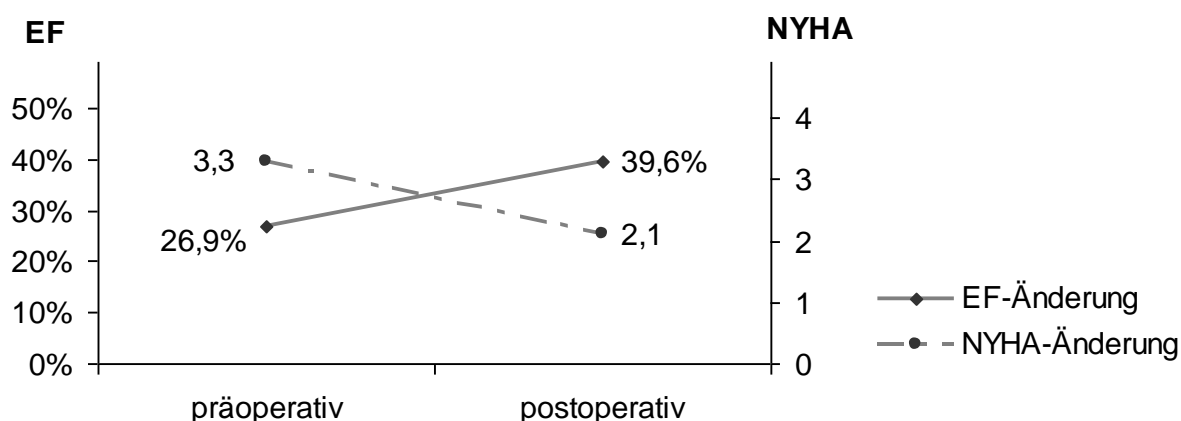


Abb. 13 Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie: Änderung der Ejektionsfraktion (EF-Änderung in Prozent) und des NYHA-Stadiums (NYHA-Änderung) vor und nach der Implantation biventrikulärer Aggregate zur kardialen Resynchronisationstherapie.

Alle eingeschlossenen Patienten befanden sich im Sinusrhythmus mit einer mittleren Frequenz von  $67,8 \pm 13,6$  bpm bei vorhofwahrnehmender Betriebsart und einer mittleren Frequenz von  $80,4 \pm 12,6$  bpm bei vorhofstimulierendem Betrieb.

Die Breite des QRS-Komplexes wurde mithilfe des Oberflächen-EKG bestimmt und betrug vor Implantation zwischen 130ms und 234ms. Im Durchschnitt war sie  $155,4\text{ms} \pm 18,1\text{ms}$  lang.

Die Patientenmessungen erfolgten bei 34 (43,6%) Patienten unmittelbar postoperativ während des stationären Aufenthaltes bzw. binnen des ersten Monats nach Implantation, bei 31 (39,7%) Patienten binnen des ersten Jahres und bei 10 (12,8%) Patienten binnen des zweiten Jahres nach Implantation. Bei 3 (3,8%) Patienten wurde die approximative bzw. optimale echokardiografische AV-Delay-Optimierung nach mehr als 24 Monaten vorgenommen. (Abb. 14).

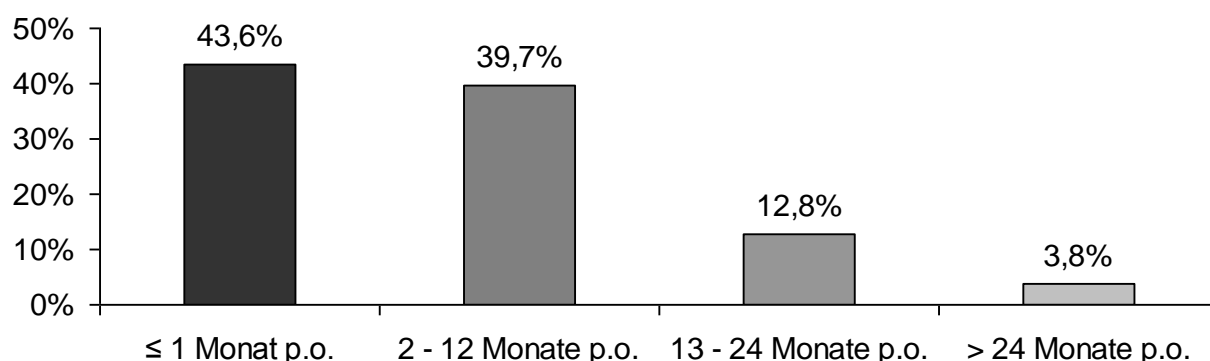


Abb. 14 Zeitpunkte der Patientenmessungen: Prozentuale Verteilung der Patienten, bei denen in den angegebenen postoperativen (p.o.) Zeiträumen eine approximative bzw. echokardiografische AV-Delay-Optimierung durchgeführt wurde.

### 3.2 Implantate

65 (83,3%) der 78 CRT-Patienten trugen einen implantierbaren Defibrillator. Bei 13 (16,7%) Patienten war ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert. Den Patienten waren verschiedene Defibrillator- bzw. Schrittmachertypen der Firmen MEDTRONIC (43,6%), BIOTRONIK (24,4%), ST. JUDE MEDICAL (24,4%), BOSTON SCIENTIFIC (5,1%) und SORIN (2,6%) implantiert (Abb. 15). Der Anteil der verschiedenen Schrittmacher- bzw. Defibrillatortypen kann der Tab. 3 entnommen werden.

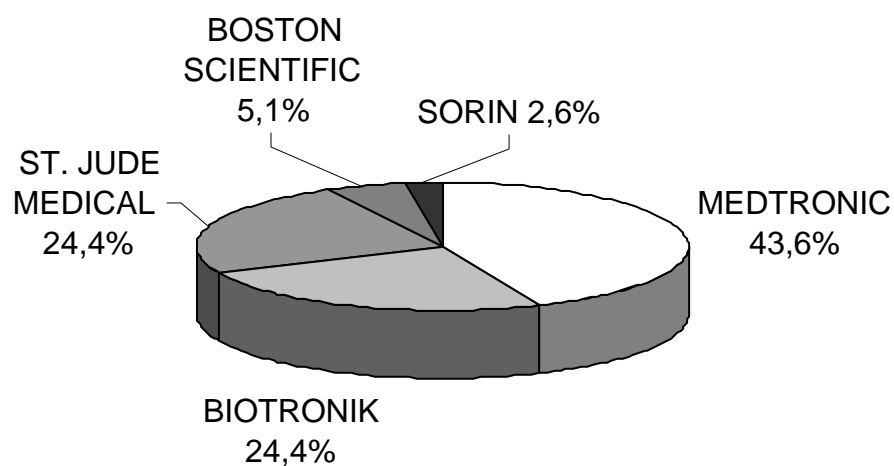


Abb. 15 Prozentualer Anteil der Herstellerfirmen: Anteil der verschiedenen Schrittmacherfirmen an den verwendeten biventrikulären Implantaten zur kardialen Resynchronisationstherapie.

Tab. 3 Anteil der Herstellerfirmen an den Implantaten: Anzahl (N) und prozentuale Häufigkeit der Herstellerfirmen und -typen an den verwendeten Implantaten zur kardialen Resynchronisationstherapie.

Hersteller	N	Typ	N
MEDTRONIC	34 (43,6%)	InSync III Marquis	24 (30,8%)
		InSync Maximo	6 (7,7%)
		InSync Sentry	3 (3,8%)
		Protecta CRT-T	1 (1,3%)
BIOTRONIK	19 (24,4%)	Lumax 340 HF-T	13 (16,7%)
		Stratos LV	6 (7,7%)
ST. JUDE MEDICAL	19 (24,4%)	Atlas + HF	12 (15,4%)
		Atlas II + HF	2 (2,6%)
		Promote +	2 (2,6%)
		Frontier II CRT-P	2 (2,6%)
		Frontier	1 (1,3%)
BOSTON SCIENTIFIC	4 (5,1%)	Contak Renewal TR2	3 (3,8%)
		Contak Renewal 4RF	1 (1,3%)
SORIN	2 (2,6%)	Talent III DR	1 (1,3%)
		Ovatio CRT	1 (1,3%)

### 3.3 Elektrokardiografische Determinanten der AV-Intervalle

#### 3.3.1 Implantatbedingte interatriale Zeitintervalle und AV-Korrektur

Im Durchschnitt betrug das implantatbedingte interatriale Zeitintervall As-LA unter Vorhofwahrnehmender Betriebsart durchschnittlich  $41,6 \pm 30,1\text{ms}$ , die implantatbedingte interatriale Leitungszeit Ap-LA unter Vorhofstimulation  $128,8 \pm 28,4\text{ms}$  (Tab. 4 und Abb. 16).

Unter Vorhofwahrnehmung hatten 20 von 78 Patienten (25,6%) ein sehr kurzes interatriales Zeitintervall  $\text{As-LA} \leq 20\text{ms}$ . Davon zeigten 8 (10,3%) Patienten „negative“ interatriale Zeitintervalle  $\text{As-LA} \leq 0\text{ms}$ .

Die AV-Korrektur oder Sense-Kompensation ist die Differenz der implantatbedingten interatrialen Intervalle Ap-LA unter DDD-Betrieb und As-LA unter VDD-Betrieb. Sie betrug im Durchschnitt  $87,3 \pm 32,3\text{ms}$  (Tab. 4 und Abb. 16).

Tab. 4 Elektrokardiografische Determinanten der AV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) des implantatbedingten interatrialen Zeitintervall As-LA unter VDD-Stimulation und Ap-LA unter DDD-Stimulation sowie der AV-Korrektur in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	$\sigma$
As-LA	78	-18	130	41,55	30,084
Ap-LA	78	64	197	128,81	28,417
AV-Korrektur	78	19	163	87,26	32,256

#### 3.3.2 Unterschiede der implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle

Zur Prüfung auf Unterschiede zwischen dem implantatbedingten interatrialen Zeitintervall As-LA bei VDD- und Ap-LA bei DDD-Betrieb wurde der Paardifferenzentest durchgeführt. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied ( $t = -23,89$ ;  $p < 0,000$ ) zwischen den interatrialen Leitungszeiten.

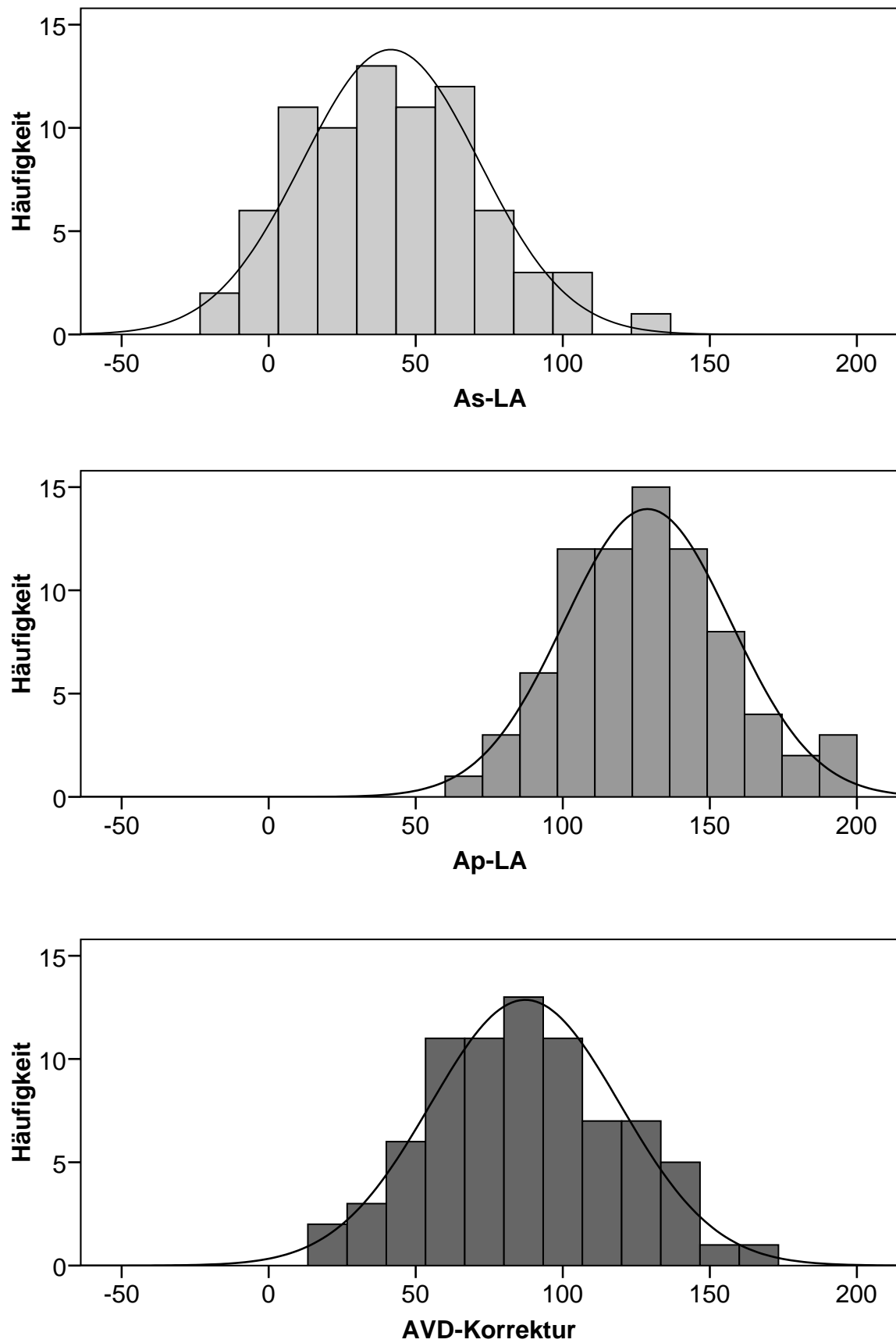


Abb. 16 Elektrokardiografische Determinanten des AV-Delays: Häufigkeitsverteilung der implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle unter vorhofwahrnehmender (As-LA) und unter vorhofstimulierender (Ap-LA) Kammerstimulation sowie der AVD-Korrektur (Ap-LA - As-LA).

### 3.3.3 Prozentualer Anteil der IAZ am SAV bzw. PAV

Der Anteil des implantatbedingten interatrialen Zeitintervalls an der individuellen Gesamtdauer des approximierten AV-Delays betrug unter vorhofgesteuerter Kammerstimulation 38,5% und unter sequentieller atrio-ventrikulärer Stimulation 71,3% (Abb. 17).

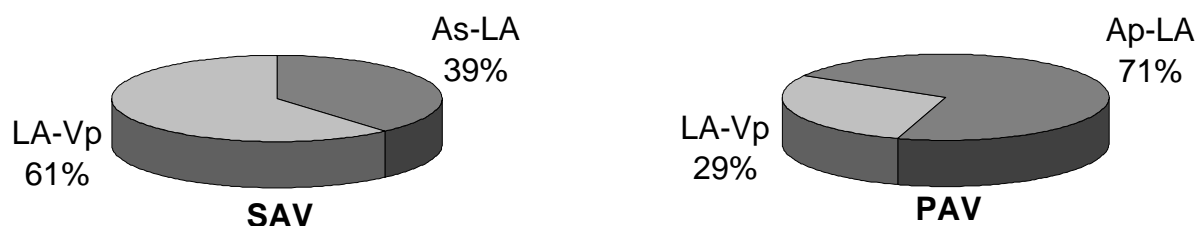


Abb. 17 Prozentuale Zusammensetzung des approximierten AV-Intervalls: Anteil der implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle (As-LA bzw. Ap-LA) und des optimalen elektromechanischen Intervalls (LA-Vp) an der Gesamtdauer des approximierten SAV- bzw. PAV-Intervalls.

## 3.4 Elektromechanische Determinanten der AV-Intervalle

### 3.4.1 Elektromechanische Determinanten des optimalen AV-Delays

Die Dauer der linksatrialen elektromechanischen Aktion *LA-EAClang* betrug im Durchschnitt  $172,6 \pm 25,6$ ms. Unter simultaner biventrikulärer Stimulation war die linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit *Vp-EACkurz* im Durchschnitt  $115,2 \pm 23,0$ ms lang. Daraus resultierte ein durchschnittliches optimales elektromechanisches Zeitintervall *LA-Vpopt* von  $57,5 \pm 28,3$ ms (Tab. 5 und Abb. 18).

Tab. 5 Elektromechanische Determinanten des optimalen AV-Delays: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der linksatrialen elektromechanischen Aktion *LA-EAClang*, der linksventrikulären elektromechanischen Latenzzeit *Vp-EACkurz* und des daraus resultierenden optimalen elektromechanischen Zeitintervalls *LA-Vpopt* in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	$\sigma$
<i>LA-EAClang</i>	46	109	229	172,61	25,574
<i>Vp-EACkurz</i>	46	72	184	115,15	23,015
<i>LA-Vpopt</i>	46	5	120	57,46	28,331



### 3.4.2 Elektromechanische Zeitintervalle der nominalen AV-Intervalle

Das nominal gemessene elektromechanische Zeitintervall betrug unter VDD-Stimulation im Mittel  $76,4 \pm 39,7\text{ms}$ , unter DDD-Stimulation durchschnittlich  $18,4 \pm 39,4\text{ms}$  (Tab. 6). 2 Patienten (2,6%) bei vorhofwahrnehmender Betriebsart bzw. 28 Patienten (35,9%) bei vorhofstimulierender Betriebsart hatten am Beginn der Untersuchung elektromechanische Zeitintervalle  $\text{LA-Vpnom} \leq 0\text{ms}$ , was als Hinweis für eine hämodynamisch adverse Programmierung gewertet wird.

### 3.4.3 Elektromechanische Zeitintervalle der empirischen AV-Intervalle

Unter empirischer Optimierung war das elektromechanische Zeitintervall durchschnittlich  $71,1 \pm 38,6\text{ms}$  im VDD-Betrieb bzw.  $14,9 \pm 37,9\text{ms}$  im DDD-Betrieb lang (Tab. 6). Es zeigten auch hier 2 Patienten (2,6%) unter Vorhofwahrnehmung bzw. 28 Patienten unter Vorhofstimulation elektromechanische Zeitintervalle  $\text{LA-Vpnom} \leq 0\text{ms}$ .

Tab. 6 Elektromechanische Zeitintervalle des nominalen und empirischen AV-Delays: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) des nominalen ( $\text{LA-Vpnom}$ ) und empirischen ( $\text{LA-Vpemp}$ ) elektromechanischen Zeitintervalls unter VDD- bzw. DDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
LA-Vpnom VDD	78	-30	151	76,41	39,692
LA-Vpnom DDD	78	-67	99	18,36	39,377
LA-Vpemp VDD	78	-30	157	71,08	38,594
LA-Vpemp DDD	78	-63	95	14,92	37,872

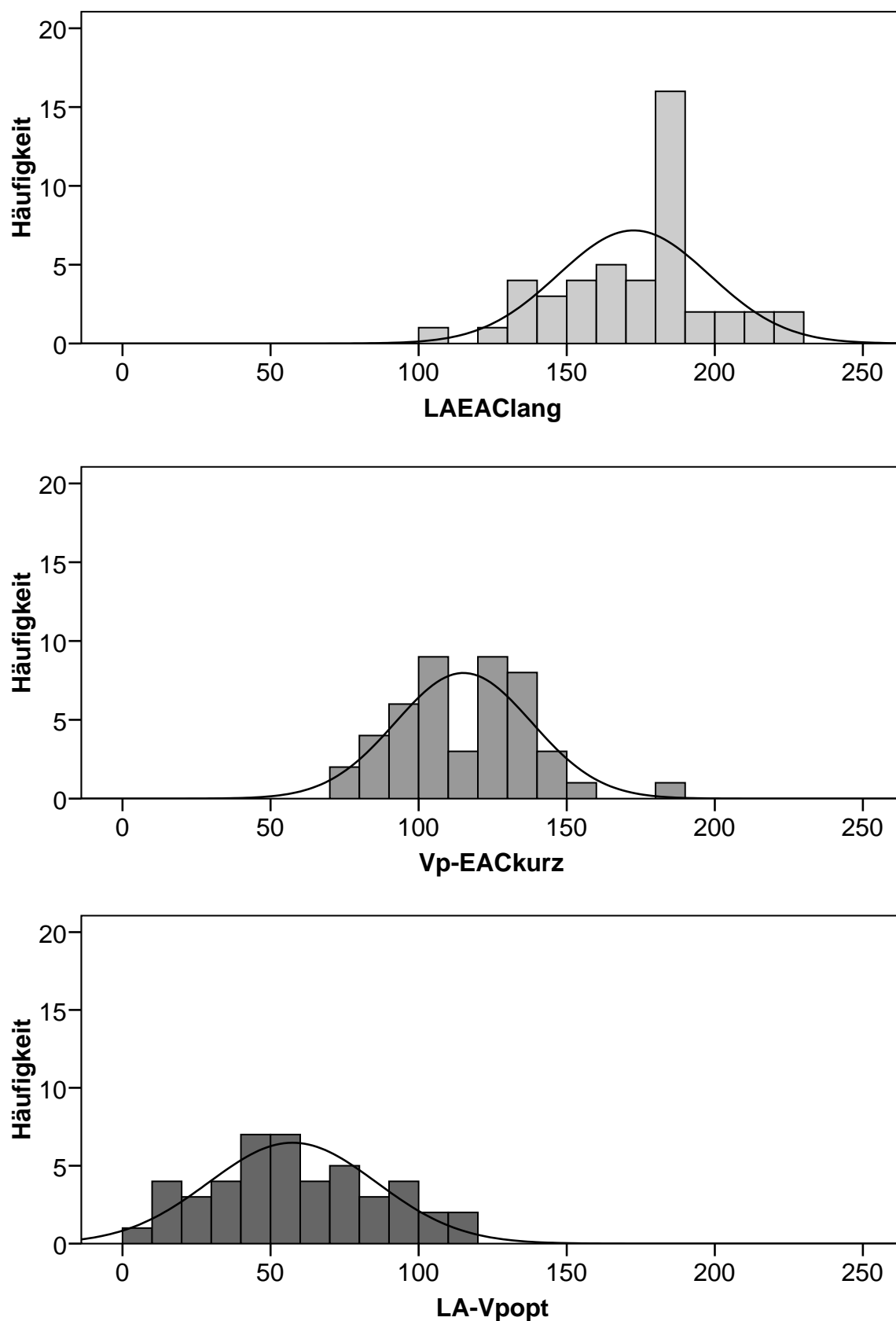


Abb. 18 Elektromechanische Determinanten des optimalen AV-Delays: Häufigkeitsverteilung der linksatrialen elektromechanischen Aktion (LA-EAClang), der linksventrikulären elektromechanischen Latenzzeit (Vp-EACkurz) und des optimalen elektromechanischen Zeitintervalls (LA-Vpopt).

### 3.5 SAV-Intervalle

#### 3.5.1 Das nominale, empirische, approximierte und optimale SAV-Intervall

Das nominale AV-Delay war bei Vorhofwahrnehmendem Betrieb durchschnittlich  $118,0 \pm 21,4$  ms lang. Das empirische SAV war im Mittel  $112,6 \pm 17,0$  ms lang und das approximierte SAV betrug durchschnittlich  $91,6 \pm 30,1$  ms. Bei 46 Patienten wurde das AV-Delay echokardiografisch optimiert und war durchschnittlich  $103,2 \pm 35,5$  ms (Tab. 7 und Abb. 20) lang.

Tab. 7 Nominale, empirische, approximierte und optimale SAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) des nominalen (SAV<sub>nom</sub>), empirischen (SAV<sub>emp</sub>), approximierten (SAV<sub>approx</sub>) und echokardiografisch optimierten (SAV<sub>echo</sub>) AV-Intervalls im VDD-Betrieb in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	$\sigma$
SAV <sub>nom</sub>	78	100	156	117,96	21,410
SAV <sub>emp</sub>	78	70	185	112,63	16,994
SAV <sub>approx</sub>	78	32	180	91,55	30,084
SAV <sub>echo</sub>	46	30	176	103,22	35,455

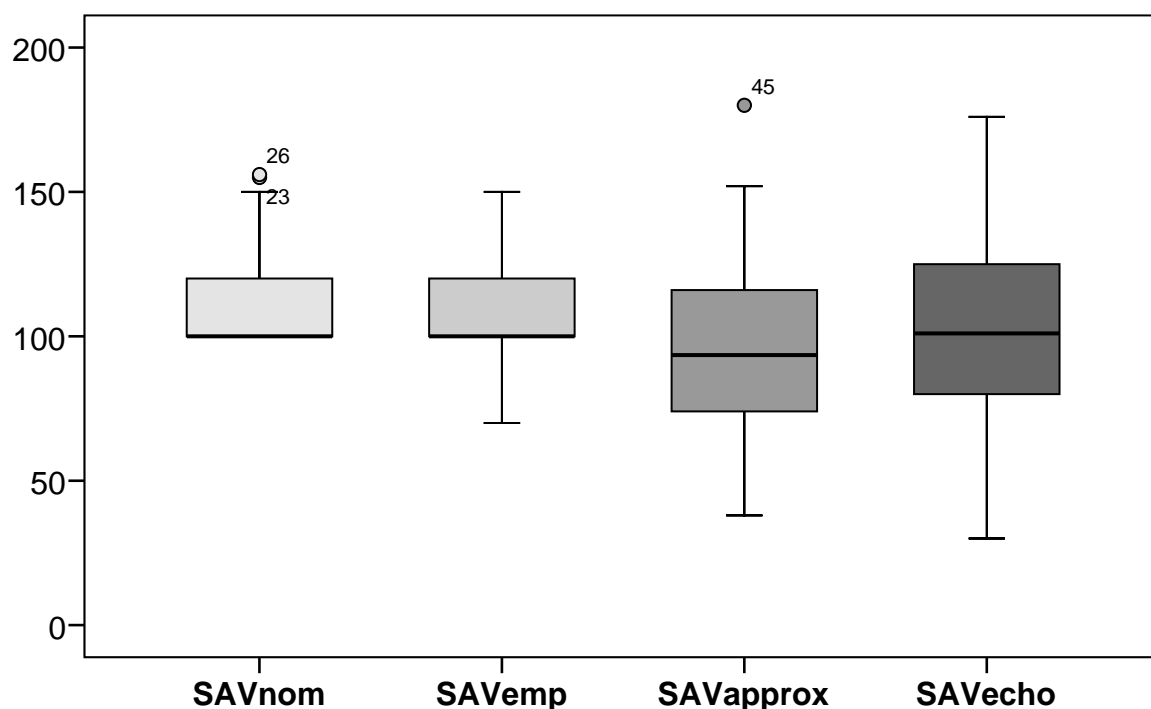


Abb. 19 Box-Whisker-Plot der SAV-Intervalle: Darstellung des unteren, mittleren, oberen Quartils sowie des Interquartilsabstands und der Spannweite des nominalen (SAV<sub>nom</sub>), empirischen (SAV<sub>emp</sub>), approximierten (SAV<sub>approx</sub>) und echokardiografisch optimierten (SAV<sub>echo</sub>) SAV-Intervalls.

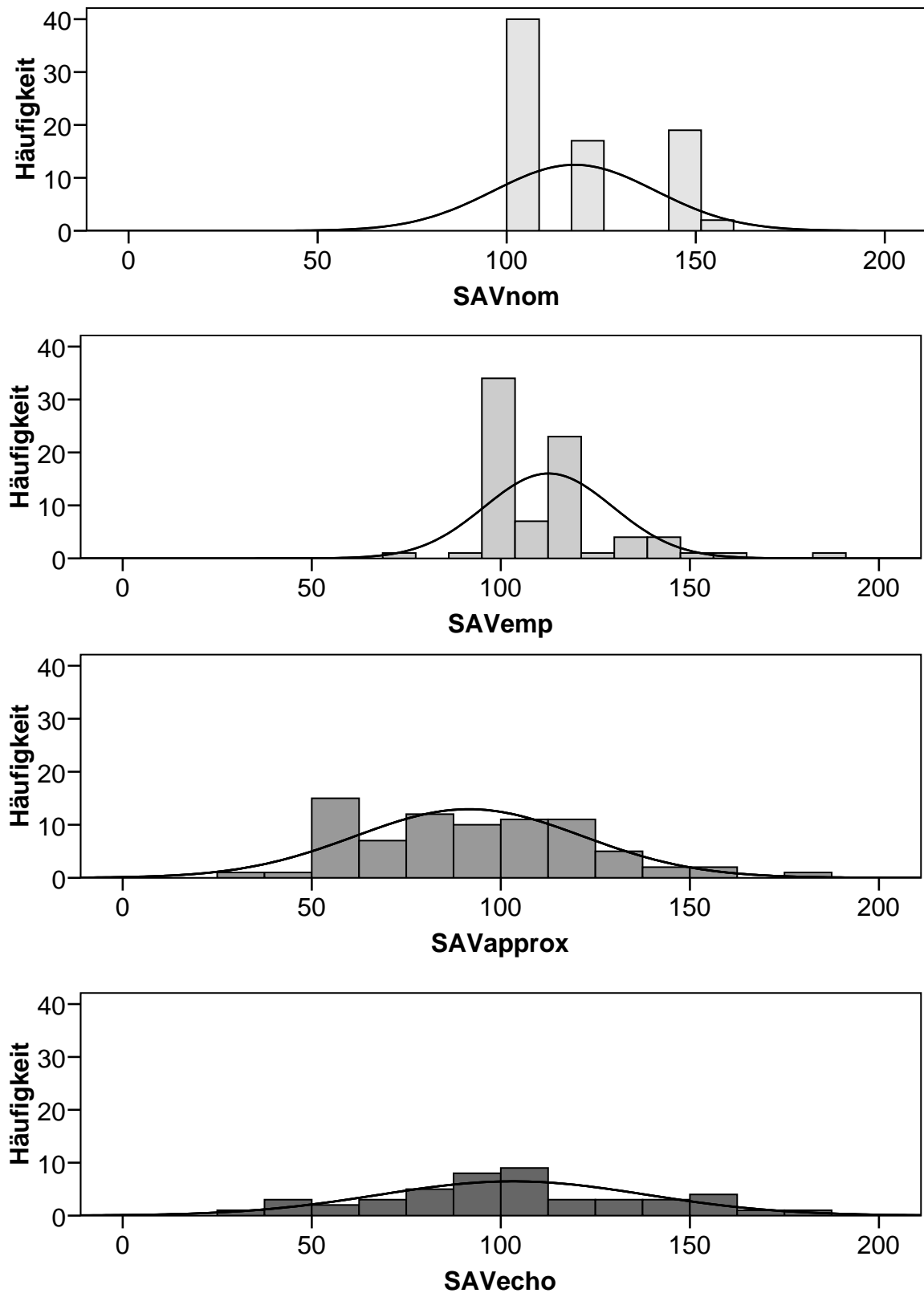


Abb. 20 Nominale, empirische, approximierte und optimale SAV-Intervalle: Häufigkeitsverteilung der nominalen (SAVnom), empirischen (SAVemp), approximierten (SAVapprox) und echokardiografisch optimierten (SAVecho) AV-Intervalle unter VDD-Stimulation.

### 3.5.2 Differenzen zwischen nominalen und approximierten SAV-Intervallen

Gegenüber dem approximierten SAV wich das nominale SAV um durchschnittlich  $26,4 \pm 39,7\text{ms}$  ab (Tab. 8). 54 von 78 Patienten (69,2%) hatten in vorhofwahrnehmender Betriebsart zwischen dem approximierten und dem nominalen AV-Delay eine Differenz  $> 0\text{ms}$ . Folglich war das nominale AV-Delay in rund 70% der Fälle im Vergleich zum AV-Intervall, welches durch Approximation berechnet wurde, zu lang eingestellt. 19 von 78 Patienten (24,4%), d.h. rund ein Viertel hatten ein nominal zu kurz eingestelltes AV-Delay. Nur bei 5 von 78 Patienten (6,4%) stimmte das nominale AV-Intervall mit dem approximierten AV-Delay überein.

Werden Abweichungen bis  $\pm 20\text{ms}$  zwischen nominalem und approximiertem AV-Intervall als vertretbar angesehen, waren 48 von 78 Patienten (61,5%) unter Nominaleinstellung nicht zufrieden stellend programmiert.

Bei tolerablen Abweichungen bis  $\pm 30\text{ms}$  waren 39 Patienten (50%) mit nominaler Einstellung nicht befriedigend programmiert.

Tab. 8 Differenzen der nominalen und approximierten SAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen nominalen ( $\text{SAV}_{\text{nom}}$ ) und approximierten ( $\text{SAV}_{\text{approx}}$ ) AV-Intervallen unter VDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	$\sigma$
$\text{SAV}_{\text{nom}} - \text{SAV}_{\text{approx}}$	78	-80	101	26,41	39,692

### 3.5.3 Differenzen zwischen empirischen und approximierten SAV-Intervallen

Das empirische SAV war gegenüber dem approximierten SAV im Mittel um  $21,1 \pm 38,6\text{ms}$  fehlprogrammiert (Tab. 9). 51 von 78 Patienten (65,4%) hatten in vorhofwahrnehmender Betriebsart zwischen dem empirischen und dem approximierten AV-Delay eine Differenz  $> 0\text{ms}$ . Das heißt, fast zwei Drittel der Patienten hatten ein zu lang programmiertes empirisches AV-Delay. 22 von 78 Patienten (28,2%), d.h. rund ein Viertel hatten ein zu kurz eingestelltes empirisches AV-Delay. Nur bei fünf Patienten (6,4%) entsprach das empirische dem optimal approximierten AV-Intervall.

Vergrößerte man die Toleranz und betrachtete Abweichungen bis  $\pm 20\text{ms}$  der Differenzen der empirischen und approximierten AV-Intervalle als noch zufriedenstellend eingestellt, hatten 48 von 78 Patienten (61,5%) ein empirisch unbefriedigend programmiertes AV-Intervall.

Vorausgesetzt Abweichungen bis  $\pm 30\text{ms}$  zwischen den empirischen und approximierten AV-Intervallen wären noch tolerabel, zeigten noch 37 Patienten (47,4%) ein ungenügend eingestelltes empirisches AV-Intervall.

Tab. 9 Differenzen der empirischen und approximierten SAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwerte ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen empirischen (SAV<sub>emp</sub>) und approximierten (SAV<sub>approx</sub>) AV-Intervallen unter VDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
SAV <sub>emp</sub> - SAV <sub>approx</sub>	78	-80	107	21,08	38,594

### 3.5.4 Differenzen zwischen optimierten und approximierten SAV-Intervallen

Das approximierte SAV ( $91,55 \pm 30,1\text{ms}$ ) wich im Durchschnitt  $7,5 \pm 28,3\text{ms}$  vom echokardiografisch optimierten SAV ( $103,2 \pm 35,5\text{ms}$ ) ab (Tab. 10).

Betrachtet man Abweichungen zwischen den echokardiografisch und approximativ optimierten AV-Intervallen bis  $\pm 30\text{ms}$  als tolerabel programmiert, zeigten 31 (67,4%) von 46 Patienten ein ausreichend optimiertes approximatives AV-Intervall.

Tab. 10 Differenzen der echokardiografisch optimierten und approximierten SAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen echokardiografisch optimierten (SAV<sub>echo</sub>) und approximierten (SAV<sub>approx</sub>) AV-Intervallen unter VDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
SAV <sub>echo</sub> - SAV <sub>approx</sub>	46	-45	70	7,46	28,331

### 3.5.5 Differenzen zwischen nominalen und empirischen SAV-Intervallen

Das nominale SAV ( $118,0 \pm 21,4\text{ms}$ ) wich im Durchschnitt  $5,3 \pm 22,3\text{ms}$  vom empirisch optimierten SAV ( $112,6 \pm 17,0\text{ms}$ ) ab (Tab. 11).

Tab. 11 Differenzen der nominalen und empirischen SAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen nominalen (SAV<sub>nom</sub>) und empirischen (SAV<sub>emp</sub>) AV-Intervallen unter VDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
SAV <sub>nom</sub> - SAV <sub>emp</sub>	78	-65	55	5,33	22,25

### 3.5.6 Unterschiede zwischen SAV-Intervallen

Um Unterschiede in der Dauer der verschiedenen AV-Intervalle unter VDD-Stimulation festzustellen, wurden die folgenden Paare mit dem Paardifferenzentest auf Unterschiede getestet:

Nominales SAV versus approximiertes SAV:

Im Ergebnis zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zwischen den nominal vorgefundenen und durch Approximation berechneten AV-Intervallen unter VDD-Stimulation ( $t = 5,876$ ;  $p < 0.000$ ).

Empirisch SAV versus approximiertes SAV:

Zwischen den empirischen und approximierten SAV-Intervallen zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied ( $t = 4,823$ ;  $p < 0.000$ ).

Empirisches SAV versus nominales SAV:

Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den empirischen und nominalen SAV-Intervallen ( $t = -2,117$ ;  $p = 0.037$ ).

Echokardiografisch optimiertes SAV versus approximiertes SAV:

Der Unterschied zwischen dem echokardiografisch optimierten und approximierten AV-Intervallen unter VDD-Stimulation zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $t = 1,785$ ;  $p = 0.081$ ).

## 3.6 PAV-Intervalle

### 3.6.1 Das nominale, empirische, approximierte und optimale PAV-Intervall

Das nominale PAV war zu Beginn der Untersuchungen durchschnittlich  $147,2 \pm 22,2$ ms lang. Das approximierte AV-Intervall unter DDD-Stimulation hatte eine durchschnittliche Dauer von  $178,8 \pm 28,4$ ms. Unter exakter echokardiografischer Optimierung war das optimale PAV im Mittel  $189,0 \pm 40,2$ ms lang (Tab. 12 und Abb. 21 und Abb. 22).

Tab. 12 Nominale, empirische, approximierte und optimale PAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) des nominalen (PAV<sub>nom</sub>), empirischen (PAV<sub>emp</sub>), approximierten (PAV<sub>approx</sub>) und echokardiografisch optimierten (PAV<sub>echo</sub>) AV-Intervalls im DDD-Betrieb in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	$\sigma$
PAV <sub>nom</sub>	78	120	220	147,17	22,225
PAV <sub>emp</sub>	78	100	205	143,73	22,992
PAV <sub>approx</sub>	78	114	247	178,81	28,417
PAV <sub>echo</sub>	46	104	261	188,98	40,184

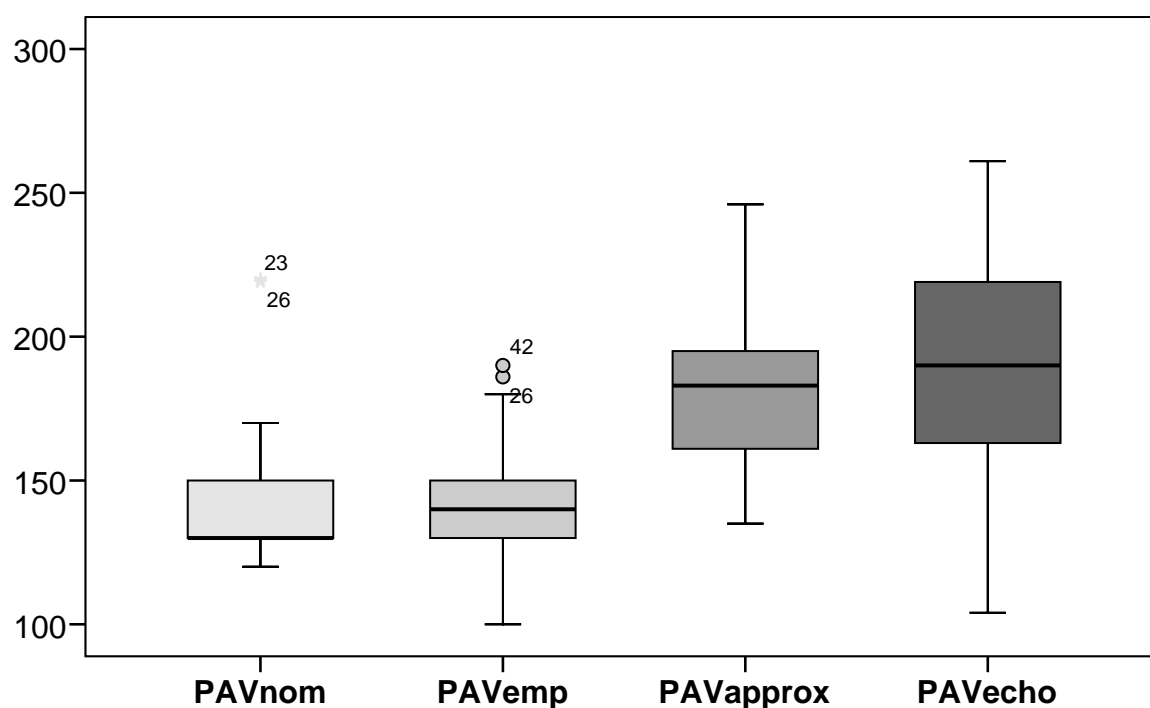


Abb. 21 Box-Whisker-Plot der PAV-Intervalle: Darstellung des unteren, mittleren, oberen Quartils sowie des Interquartilsabstands und der Spannweite des nominalen (PAV<sub>nom</sub>), empirischen (PAV<sub>emp</sub>), approximierten (PAV<sub>approx</sub>) und echokardiografisch optimierten (PAV<sub>echo</sub>) PAV-Intervalls.



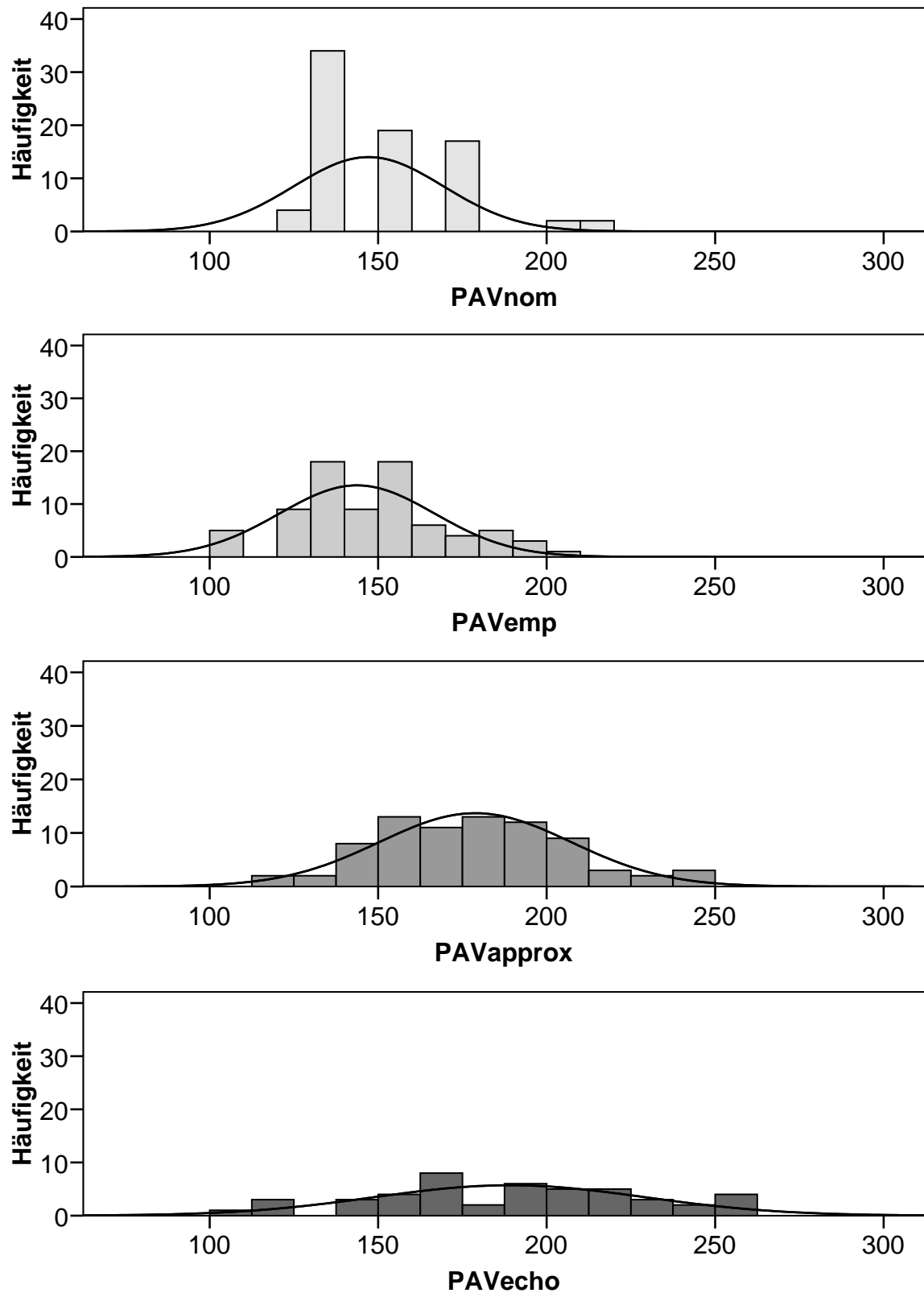


Abb. 22 Nominale, empirische, approximierte und optimale PAV-Intervalle: Häufigkeitsverteilung der nominalen (PAVnom), empirischen (PAVemp), approximierten (PAVapprox) und echokardiografisch optimierten (PAVecho) AV-Intervalle unter DDD-Stimulation.

### 3.6.2 Differenzen zwischen approximierten und nominalen PAV-Intervallen

Das approximierte PAV unterschied sich gegenüber dem nominalen PAV um durchschnittlich  $31,6 \pm 39,4\text{ms}$  (Tab. 13). 59 von 78 Patienten (75,6%) hatten in vorhofstimulierender Betriebsart zwischen dem approximierten und dem nominalen AV-Delay eine Differenz  $> 0\text{ms}$ . Folglich war das nominale AV-Delay in rund drei Viertel der Fälle im Vergleich zum AV-Intervall, welches durch Approximation berechnet wurde, zu kurz eingestellt. Ein zu lang programmiertes nominales AV-Delay zeigten 19 von 78 Patienten (24,4%). Bei keinem der Patienten stimmte das nominal programmierte mit dem approximierten optimalen AV-Intervall überein.

Ließe man Abweichungen bis  $\pm 20\text{ms}$  der Differenzen zwischen approximierten und nominalen AV-Intervallen als noch optimal programmiert gelten, waren 58 von 78 Patienten (74,4%) nicht zufrieden stellend approximiert.

Bei darüber hinaus zulässigen Abweichungen bis  $\pm 30\text{ms}$  zwischen approximierten und nominalen PAV-Intervallen waren immer noch 47 Patienten (60,3%) nominal nicht korrekt eingestellt.

Tab. 13 Differenzen der approximierten und nominalen PAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen approximierten ( $\text{PAV}_{approx}$ ) und nominalen ( $\text{PAV}_{nom}$ ) AV-Intervallen unter DDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
$\text{PAV}_{approx} - \text{PAV}_{nom}$	78	-49	117	31,64	39,377

### 3.6.3 Differenzen zwischen approximierten und empirischen PAV-Intervallen

Das empirische PAV unterschied sich gegenüber dem approximierten PAV im Mittel um  $35,1 \pm 37,9\text{ms}$  (Tab. 14). 63 von 78 Patienten (80,8%) hatten zwischen dem approximierten und dem empirischen PAV-Delay eine Differenz  $> 0\text{ms}$ . Das heißt, mehr als drei Viertel der Patienten hatten ein empirisch zu kurz programmiertes AV-Delay. 14 von 78 Patienten (18,0%), d.h. rund ein Fünftel hatten ein zu lang eingestelltes empirisches AV-Delay. Nur ein Patient (1,3%) zeigte ein empirisches AV-Intervall, welches durch Approximation bestätigt werden konnte.

Vergrößerte man die Toleranz und betrachtete Abweichungen bis  $\pm 20\text{ms}$  der Differenzen der empirischen und approximierten AV-Intervalle als erst intolerabel

eingestellt, so hatten 58 von 78 Patienten (74,4%) ein empirisch unbefriedigend programmiertes AV-Intervall unter Vorhofstimulation.

Betrachtet man Abweichungen bis  $\pm 30\text{ms}$  der Differenzen der empirischen und approximierten AV-Intervalle erst als suboptimal, hatten immer noch 49 von 78 Patienten (62,8%) ein unbefriedigend programmiertes empirisches PAV.

Tab. 14 Differenzen der approximierten und empirischen PAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwerte ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen den approximierten (PAV<sub>approx</sub>) und empirischen (PAV<sub>emp</sub>) AV-Intervallen unter DDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
PAV <sub>approx</sub> - PAV <sub>emp</sub>	78	-45	113	35,08	37,872

### 3.6.4 Differenzen zwischen optimierten und approximierten PAV-Intervallen

Im Vergleich zum echokardiografisch optimierten PAV war das approximierte PAV im Durchschnitt  $7,5 \pm 28,3\text{ms}$  zu kurz programmiert (Tab. 15).

Wären Abweichungen bis  $\pm 30\text{ms}$  der Differenzen zwischen den echokardiografisch und approximativ optimierten AV-Intervallen zulässig, zeigten 31 (67,4%) von 46 Patienten ein suffizient echokardiografisch optimiertes approximatives AV-Intervall.

Tab. 15 Differenzen der echokardiografisch optimierten und approximierten PAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen den echokardiografisch optimierten (PAV<sub>echo</sub>) und approximierten (PAV<sub>approx</sub>) AV-Intervallen unter DDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
PAV <sub>echo</sub> - PAV <sub>approx</sub>	46	-45	70	7,46	28,331

### 3.6.5 Differenzen zwischen nominalen und empirischen PAV-Intervallen

Das nominale PAV ( $147,2 \pm 22,2\text{ms}$ ) wich im Durchschnitt  $3,4 \pm 22,8\text{ms}$  vom empirisch optimierten PAV ( $143,7 \pm 23,0\text{ms}$ ) ab (Tab. 16).

Tab. 16 Differenzen der nominalen und empirischen PAV-Intervalle: Anzahl (N), Minimum, Maximum, Mittelwert ( $\emptyset$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Differenzen zwischen nominalen (PAV<sub>nom</sub>) und empirischen (PAV<sub>emp</sub>) AV-Intervallen unter DDD-Stimulation in ms.

	N	Minimum	Maximum	$\emptyset$	$\sigma$
PAV <sub>nom</sub> - PAV <sub>emp</sub>	78	-55,	100	3,44	22,83

### 3.6.6 Unterschiede zwischen PAV-Intervallen

Zur Prüfung auf Unterschiede in der Dauer der jeweiligen AV-Intervalle unter DDD-Stimulation wurden folgende Paare mit dem Paardifferenzentest auf Unterschiede getestet:

Approximiertes PAV versus nominales PAV:

Der Unterschied zwischen den approximierten und nominalen AV-Intervallen unter DDD-Stimulation war hoch signifikant ( $t = 7,097$ ;  $p < 0.000$ ).

Approximiertes PAV versus empirisches PAV:

Hoch signifikante Unterschiede wurden auch zwischen den approximierten und empirischen AV-Intervallen unter vorhofstimulierender Betriebsart festgestellt ( $t = 8,180$ ;  $p < 0.000$ ).

Empirisches PAV versus nominales PAV:

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen den empirischen und nominalen PAV-Intervallen ( $t = -1,329$ ;  $p = 0.188$ ).

Echokardiografisch optimiertes PAV versus approximiertes PAV:

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den PAV-Intervallen, die approximiert und optimal berechnet wurden ( $t = 1,785$ ;  $p = 0,081$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Bedeutung der AV-Delay-Optimierung

Die kardiale Resynchronisationstherapie gilt unumstritten als Therapie der Wahl der chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten im NYHA-Stadium II-IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, verlängerter QRS-Dauer und Linksschenkelblock im Sinusrhythmus, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie mit einer verbleibenden Mindestlebenserwartung von mehr als 12 Monaten zu rechnen ist [2,3].

Diese Empfehlungen resultieren unter anderen aus den Ergebnissen richtungsweisender Untersuchungen wie der COMPANION Studie (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) [2]. Diese konnte die signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate jedweder Art durch die kardiale Resynchronisationstherapie bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie belegen. Das optimale AV-Delay der 1520 untersuchten CRT-Patienten wurde hierbei mittels des automatischen, implantatbasierten Expert Ease for Heart Failure Algorithmus [16] zum Zeitpunkt der Implantation bestimmt. Die Ergebnisse dieser Studie belegen eindeutig den positiven Nutzen der kardialen Resynchronisationstherapie. Sie geben jedoch keine Hinweise auf den Anteil der AV-Delay-Optimierung am Therapieerfolg, da bezüglich dieser keine Kontrollgruppe gebildet wurde.

Auch die MIRACLE-Studie (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) [71] und MIRACLE-ICD-Studien (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter Defibrillator) [72,73], welche insgesamt 1008 Patienten einschlossen sowie die an 813 Patienten durchgeführte CARE-HF-Studie (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) [3] konnten die positiven Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie belegen. In der MADIT-CRT-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) [5] konnte darüber hinaus an 1820 Patienten gezeigt werden, dass auch herzinsuffiziente Patienten im NYHA-Stadium II von der kardialen Resynchronisationstherapie profitieren.

Welchen gesonderten Anteil die durchgeführten AV-Delay-Optimierungen am günstigen Effekt der kardialen Resynchronisationstherapie einnehmen, konnte in diesen Studien nicht betrachtet werden.

Bei den in der Literatur zum Nachweis des günstigen hämodynamischen Einfluss der AV-Delay-Optimierung bei CRT-Patienten initiierten Untersuchungen handelte es sich bis auf Ausnahmen [74-76] zumeist um kleinere, nicht-randomisierte, nicht-verblindete Einzelcenterstudien. Die Vergleichbarkeit deren Ergebnisse wird vor allem durch die Vielzahl an unterschiedlichsten Methoden und Zeitpunkte der AV-Zeit-Optimierung erschwert. In den Studien reicht die Spannbreite der Optimierungszeitpunkte von intraoperativen AV-Delay-Optimierungen mittels Druck-Zeit-Integral (invasives LV  $dP/dt$ ) [38-40,48,77,78] bis hin zu Methoden bei denen das AV-Delay bis zu Jahre nach Implantation optimiert wurde [79-81]. Der isolierte Anteil der AV-Delay-Optimierung an der kardialen Resynchronisationstherapie konnte bei folgenden ausgewählten Studien herausgestellt werden:

Vidal et al. optimierten bei 100 chronisch herzinsuffizienten Patienten das AV-Delay innerhalb der ersten drei postoperativen Tage mittels der iterativen Methode (120, 140, 160ms). In der Kontrollgruppe erfolgte eine empirische AV-Delay-Programmierung mit einem fixen AV-Intervall von 120/100ms. In den Folgeuntersuchungen nach sechs Monaten konnten verbesserte Ergebnisse im Sechs-Minuten-Gehtest (+52m) und des Herzminutenvolumen (+0,7L/min) in der iterativ optimierten Patientengruppe gegenüber der empirisch eingestellten Kontrollgruppe festgestellt werden. Signifikante Unterschiede in den linksventrikulären Ejektionsfraktionen oder NYHA-Stadien waren nicht zu verzeichnen [21].

In einer einfach verblindeten, kontrollierten AV-Delay-Studie von Sawhney et al. wurden 40 Patienten auf eine empirisch auf 120ms programmierte Gruppe und eine mittels aortalem Geschwindigkeits-Zeit-Integral (aortic VTI) optimierte Gruppe randomisiert. In der optimierten Gruppe galt dasjenige AV-Intervall, welches das größte aortale VTI während AV-Zeiten von 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200ms erreichte, als optimal. Drei Monate nach CRT-Implantation zeigten sich signifikante Verbesserungen der NYHA-Klassifikation (-0,6) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (+4,4%) im Vergleich zur empirisch eingestellten Kontrollgruppe [29].

Diese Ergebnisse konnten in einer Studie von Morales et al. bestätigt werden. Die Untersucher verteilten insgesamt 41 Patienten auf zwei Gruppen und verglichen klinische und funktionelle Parameter in Abhängigkeit der angewandten Methode zur AV-Intervall-Optimierung. Dabei wurde eine Gruppe mit einem fixen AV-Intervall von 120ms eingestellt, die andere Gruppe anhand des maximal erreichbaren echokardiografischen Druck-Zeit-Intergrals (echo LV  $dP/dt$ ) zu unterschiedlichen AV-Zeiten (60, 80, 100, 120, 140, 160, 180ms) optimiert. Es stellten sich sechs Monate nach Optimierung signifikant bessere Ergebnisse in der NYHA-Klassifikation (-0,9) und bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion (+4,6%) in der mittels echokardiografischem Druck-Zeit-Integral optimierten Gruppe im Vergleich zur empirischen eingestellten Kontrollgruppe heraus [32].

Die randomisierten, einfach verblindeten, kontrollierten Studien PATH-CHF und PATH-CHF-II (The Pacing Therapies in Congestive Heart Failure und II) belegten den positiven Einfluss individuell programmierter AV-Intervalle auf die Hämodynamik. Bei insgesamt 127 Patienten wurden die AV-Intervalle dabei mithilfe des invasiven linksventrikulären Druck-Zeit-Intergrals (invasives LV  $dP/dt$ ) zum Zeitpunkt der Implantation optimiert. Dies führte zu signifikanten Verbesserungen bei der maximalen Sauerstoffaufnahme (+1,8 bzw. +2,5 ml/kg/min), im Sechs-Minuten-Gehtest (+44m bzw. +47m) und beim Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (-19,3 bzw. -8,1 MLHFQ) [39,77].

Diese Untersuchungen kommen zu dem gemeinsamen Schluss, dass die AV-Delay-Optimierung einen signifikanten positiven Einfluss auf das Ergebnis einer kardialen Resynchronisationstherapie hat. Unklar bleibt, welche Optimierungsmethode zu welchem Zeitpunkt angewandt werden sollte und ob und wann eine erneute Optimierung nach gewebestrukturellen Anpassungen des Herzens an die Therapie stattfinden soll.

Große Studien, wie die FREEDOM-Studie (A Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method) und die SMART-AV-Studie (SmartDelay determined AV Optimization) versuchten den Einfluss der AV-Delay-Optimierung mittels automatischer Algorithmen auf klinische und funktionelle Parameter der kardialen Resynchronisationstherapie richtungsweisend darzulegen:

Die kontrollierte, doppelt verblindete FREEDOM-Multicenterstudie wollte demonstrieren, dass eine regelmäßige AV-Delay-Optimierung mittels des QuickOpt-Algorithmus bei CRT-Patienten zu einem besseren klinischen Ergebnis gegenüber der einmaligen empirischen Programmierung der AV-Intervalle führt [52]. Diese weltweite Multicenterstudie randomisierte 1647 Patienten aus 178 medizinischen Zentren in eine QuickOpt-Gruppe, in der die Patienten zu Studienbeginn sowie drei, sechs, neun und 12 Monate nach Implantation optimiert wurden und in eine Kontrollgruppe, in der die AV-Intervalle der Patienten empirisch bzw. mit jedweder nicht-implantatbasierten Methode des jeweiligen Implantationszentrums (standard of care) binnen vier Wochen nach Implantation einmalig optimiert wurden. Der primäre Endpunkt (klinische Einteilung nach Herzinsuffizienz-Score [82]) zeigte, dass sich bei 71,3% der Patienten in der QuickOpt-Gruppe gegenüber 68,8% der Patienten in der Kontrollgruppe eine klinische Besserung unter der AV-Delay-Optimierung einstellte [74].

Die Ergebnisse zeigten damit keine signifikanten Unterschiede, sodass nicht von einer Überlegenheit des implantatbasierten Algorithmus ausgegangen werden kann, obwohl die automatische Optimierung in der Therapiegruppe regelmäßig, die Programmierung des AV-Delays in der Kontrollgruppe nur einmalig stattfand. Weiterhin ist unklar, inwieweit AV-Delay-Optimierungen in der Kontrollgruppe tatsächlich durchgeführt wurden [83]. Dies und die Vielzahl an unterschiedlichen Optimierungsmethoden, welche je nach Implantationszentrum angewandt wurden, erschweren zudem den einheitlichen Vergleich. Zahlreiche Autoren äußerten zudem ihre generellen Zweifel über die Genauigkeit des implantatbasierten QuickOpt-Algorithmus. Verglichen mit echokardiografischen Methoden ließen sich signifikante Unterschiede im klinisch relevanten Maße feststellen [53,84-87].

Für die kontrollierte, doppelt verblindete SMART-AV-Multicenterstudie wurden 980 CRT-Patienten auf drei verschiedene Studienarme, entsprechend der angewandten Methode zur AV-Intervall-Optimierung (fix programmiertes AV-Intervall von 120ms; iterative echokardiografische AV-Delay-Optimierung, AV-Zeit-Optimierung mittels SmartDelay Algorithmus) randomisiert [50]. Es konnten unmittelbar bzw. drei und sechs Monate nach Implantation keine Unterschiede in den primären Endpunkten (endsystolisches linksventrikuläres Volumen) und sekundären Endpunkten (enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, linksventrikulären Ejektionsfraktion, Sechs-Minuten-Gehtest, NYHA-Klassifikation) zwischen den drei Methoden der AV-



Intervall-Programmierung festgestellt werden [75]. Dies führte die Autoren zu dem Resümee, dass eine kontinuierliche AV-Delay-Optimierung nicht empfohlen werden könne und möglicherweise den Non-Respondern vorbehalten bleiben solle.

Shanmugam et al. [88] kritisierten daraufhin, dass die Teststärke der SMART-AV-Studie aufgrund der begrenzten Stichprobengröße deutlich zu gering war, um einen relevanten Unterschied zwischen den fix programmierten und optimierten AV-Intervallen zu identifizieren. Die von den Autoren der Studie angestrebte Abnahme des endsystolischen linksventrikulären Volumens durch die AV-Zeit-Optimierung sollte mindestens 15ml betragen und damit zusätzlich die Hälfte des Effektes von 30ml, welcher durch die alleinige kardiale Resynchronisationstherapie erzielt werden sollte. Da die Reduktion des endsystolischen linksventrikulären Volumens durch die kardiale Resynchronisationstherapie am Ende der Studie nur 15ml betrug, hätte auch die Mindestschwelle zur Unterscheidung zwischen dem fix programmierten und den optimierten AV-Intervallen auf 7,5ml reduziert werden müssen. Um diesen geringeren Unterschied statistisch erfassen zu können, hätten die Autoren die dreifache Anzahl von Patienten randomisieren müssen. Die Aussagekraft der SMART-AV-Studie bleibt daher möglicherweise beschränkt.

Da aufgrund von methodischen Fehlern im Studiendesign und Ungenauigkeiten der angewandten Methoden [89] keine der bisherigen großen klinischen Studien exakte Vergleiche klinischer, funktioneller bzw. hämodynamischer Parameter in Abhängigkeit von der AV-Delay-Optimierung zulassen, sind weitere Studien erforderlich, um die isolierten Auswirkungen der AV-Intervall-Optimierung mit verschiedenen Methoden auf die kardialen Resynchronisationstherapie differenziert zu klären. Bis dahin können Rückschlüsse zum Stellenwert der AV-Delay-Optimierung nur aus kleineren Untersuchungen gezogen werden, die den positiven Einfluss der individuellen AV-Delay-Optimierung signifikant belegen [16,17,20,24,35,36,45-48,76,78-80,90-101].

Diesem Sachverhalt Rechnung tragend, sieht auch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie in ihrem Kommentar zu den Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie der European Society of Cardiology daher „*die Implantation eines CRT-Systems nur dann als gerechtfertigt, wenn ihr eine hämodynamische Optimierung folgt*“ [102].

In der aktuellen Konsenserklärung der European Heart Rhythm Association zur Gerätenachsorge der kardialen Resynchronisationstherapie [57] wird nach den

Vorgaben der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie [22] eine AV-Intervall-Optimierung angeraten, wenn sich postimplantativ in der Echokardiografie ein suboptimales transmitrales Einstromprofil darstellt. In diesen Fällen wird die iterative AV-Delay-Optimierung oder die AV-Delay-Optimierung nach Ritter et al. empfohlen. Aufgrund der nur geringen Leistungsreserven von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte somit eine konsequente postoperative Optimierung der AV-Intervalle mit dem Ziel einer individuellen Maximierung der Hämodynamik unverzichtbarer Bestandteil der kardialen Resynchronisationstherapie sein.

## **4.2 Interatriale Zeitintervalle**

Die klinischen Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie hängen maßgeblich von der hämodynamischen Restauration der linksatrialen und linksventrikulären Kontraktionsverhältnisse ab. Dennoch ist festzustellen, dass die Orte der intrinsischen Erregung und der artifiziellen Stimulation im rechten Vorhof gelegen sind und daher die linksatriale Depolarisation der rechtsatrialen Depolarisation nachgeschaltet ist. Die interatrialen Zeitintervalle nehmen somit sowohl auf die linksatriale Füllung als auch auf die linksventrikuläre Kontraktion Einfluss und sind daher zentraler Bestandteil des physiologischen und künstlichen AV-Intervalls [103].

Ausubel et al. [104] konnten an 25 Patienten mit Zweikammerschrittmachern zeigen, dass sich die interatrialen Zeitintervalle bei Vorhofwahrnehmender und Vorhofstimulierender Stimulationsart signifikant voneinander unterscheiden. Dabei waren die interatrialen Zeitintervalle unter Vorhofstimulation intraindividuell stets signifikant länger als unter Vorhofwahrnehmung ( $p < 0,001$ ). Diese signifikanten Unterschiede konnten wir in unserer Untersuchung bestätigen ( $t = -23,89$ ;  $p < 0,001$ ). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass das interatriale Zeitintervall im DDD-Betrieb bis zu einer submaximalen Belastung, unabhängig von der stimulierten Frequenz, konstant bleibt und sich nicht signifikant ändert. Camous et al. [105] konnten diese Eigenschaft der interatrialen Zeitintervalle als individuelle Konstanten mit einer breiten interindividuellen Streuung attestieren.

Das von Ausubel et al. vermessene durchschnittliche interatriale Zeitintervall  $122 \pm 30\text{ms}$  unter Vorhofstimulation zeigt eine gute Übereinstimmung mit den von uns erhobenen Daten ( $128,8 \pm 28,4\text{ms}$ ). Deutlichere Unterschiede sind hingegen unter Vorhofwahrnehmung mit interatrialen Zeitintervallen von  $95 \pm 18\text{ms}$  aus der Arbeitsgruppe von Ausubel et al. gegenüber  $41,6 \pm 30,1\text{ms}$  in unserer Untersuchung festzustellen. Gründe hierfür könnten das jüngere Durchschnittsalter der von Ausubel et al. untersuchten Patienten (65,0 Jahre) im Vergleich zu unserem Patientenalter (69,2 Jahre) oder der bessere Gesundheitszustand (keine medikamentöse Therapie) im Gegensatz zu unserem Patientenkollekt sein, welches im Rahmen der zugrunde liegenden Erkrankung in 85,9% der Fälle mit mehr als drei verschiedenen kardiovaskulären Pharmaka therapiert werden musste. Eine weitere mögliche Ursache ist, dass die interatrialen Zeitintervalle im Sinusrhythmus zwischen dem Einsetzen der P-Welle im Oberflächen-EKG und der linksatrialen Deflektion in der Ösophagusableitung vermessen wurden und daher unter Vorhofwahrnehmung folglich länger waren. Unter gleichen Messbedingungen konnten Ismer et al. [106] an 163 AV-Block- und CRT-Patienten durchschnittliche interatrialen Zeitintervalle von  $41 \pm 25\text{ms}$  bzw.  $42 \pm 26\text{ms}$  unter VDD-Stimulation nachweisen, was sich mit unseren Ergebnisse deckt.

Die Frequenzunabhängigkeit der interatrialen Leitungszeiten wurde von Ismer et al. [61,62] für Patienten mit AV-Block und Sinusknotensyndrom bestätigt und konnte in Zusammenarbeit mit Melzer et al. auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gefunden werden. Die Autoren untersuchten hierfür gemeinsam die interatrialen Zeitintervalle von 20 CRT-Patienten in Ruhe und unter submaximaler ergometrischer Belastung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der wahrgenommenen und stimulierten interatrialen Zeitintervalle zwischen Belastungs- und Ruhebedingungen mit durchschnittlichen Änderungen von nur  $3,2 \pm 12,0\text{ms}$  für As-LA bzw.  $0,6 \pm 4,9\text{ms}$  für Ap-LA. Die Dauer der interatrialen Zeitintervalle im VDD-Betrieb betrug in dieser Studie durchschnittlich  $41,6 \pm 26,3\text{ms}$  bzw. im DDD-Betrieb  $112,1 \pm 27,4\text{ms}$  und zeigten damit gute Übereinstimmungen mit unseren Daten [63].

Das interatriale Zeitintervall As-LA unter VDD-Stimulation kann „negative“ Zahlenwerte annehmen. Die intraoperative Positionierung der rechtsatrialen Sonde wird in Abhängigkeit von einer festen Verankerung mit gleichzeitig bestmöglichen elektrischen

Schrittmacherparametern ausgewählt. In der Regel ergeben sich hieraus aurikuläre oder laterale Sondenlokalisationen [107]. „Negative“ interatriale Zeitintervalle resultieren aus atrialen Elektrodenpositionen, bei denen eine vom rechten Atrium ausgehende Erregungswelle das linke Atrium erreicht, bevor sie an der Position der rechtsatrialen Sonde wahrgenommen wird. Bei unseren Messungen zeigten acht Patienten (10,3%) interatriale Leitungszeiten  $As-LA \leq 0ms$ . Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten von Körber et al. [108], welche in einer Untersuchung zur Bedeutung der interatrialen Zeitintervalle belegen konnten, dass 6 (10,0%) von 60 CRT-Patienten „negative“ interatriale Zeitintervalle aufwiesen.

In seltenen Fällen in denen die Patienten zusätzlich kurze elektromechanische Intervalle aufzeigen, kann dies zu Einschränkungen in der Programmierbarkeit der optimalen bzw. approximierten AV-Intervalle führen.

Ismer et al. [106] konnten zeigen, dass bei 3 (4,0%) von 68 CRT-Patienten aufgrund sehr kurzer interatrialer Zeitintervalle eine echokardiografische AV-Delay-Optimierung wegen Mangel an geeigneter SAV-Parameterauswahl nicht möglich war.

Wie aus Tab. 1 Nominalprogrammierungen und Parameterauswahl auf Seite 5 ersichtlich ist, geben die Hersteller je nach Schrittmachertyp Minstdauern des AV-Intervalls unter Vorhofwahrnehmung zwischen 10 – 40ms vor. Bei nachteiliger Implantatauswahl mit einer Minstdauer des AV-Delays von 40ms wäre das echokardiografische bzw. approximativ optimale SAV-Intervall in unserer Untersuchung bei 3 Patienten (3,9%) nicht programmierbar gewesen. Ein Patient (1,3%) musste aufgrund der ungünstigen Konstellation einer „negativen“ interatrialen Leitungszeit mit einem kurzen elektromechanischen Intervall und konsekutiv negativen AV-Intervall aus unserer Untersuchung ausgeschlossen werden (Tab. 17). In diesen Fällen wäre eine regelrechte AV-Synchronisation nur durch Neuimplantation der rechtsatrialen Elektrode möglich.

Tab. 17 Unprogrammierbarkeit des SAV: Bei drei Patienten wäre das echokardiografische bzw. approximativ optimale SAV-Intervall bei nachteiliger Implantatauswahl mit geringem Parameterumfang (Mindest-SAV von 40ms) nicht programmierbar gewesen. Ein Patient \* musste bei einem resultierenden negativen SAV-Intervall aus der Untersuchung ausgeschlossen werden. As-LA, LA-Vp und SAV in ms.

	As-LA	LA-Vp	SAV
Patient *	-18	16	-2
Patient 72	-18	50	32
Patient 15	16	14	30
Patient 12	-12	50	38

Da die interatrialen Zeitintervalle als Konstanten postoperativ unveränderlich feststehen und das individuell optimale elektromechanische Intervall bzw. dessen kollektiver Mittelwert von 50ms für beide Modi gleich ist, ergeben sich die unterschiedlichen Dauern der AV-Intervalle unter Vorhofstimulierender bzw. Vorhofwahrnehmender Kammerstimulation folglich allein aus den Differenzen der entsprechenden interatrialen Zeitintervalle.

Diese als AV-Korrektur oder Sense-Kompensation bezeichnete Differenz betrug in unserer Studie  $87,26 \pm 32,3\text{ms}$ . Camous et al. fanden bei 100 Patienten eine niedrigere durchschnittliche Differenz der interatrialen Zeitintervalle von 50ms [105], Gebhardt et al. bei 96 CRT-Patienten von  $59 \pm 35\text{ms}$  [109], Ismer et al. bei 68 CRT-Patienten von  $74 \pm 20\text{ms}$  [110]. Die differierenden AV-Korrekturen bestätigen die Individualität der interatrialen Zeitintervalle, sodass von generellen Empfehlungen für eine durchschnittliche AV-Korrektur-Programmierung abgeraten werden muss. Vielmehr können diese Daten als Aufforderung an die Industrie gewertet werden, die in einigen Implantaten beschränkten Auswahlmöglichkeiten der AV-Korrektur-Programmierung zu erweitern [109].

Es lässt sich festhalten, dass die mit simultanen semiinvasiven rechts- und linksatrialen Ableitungen messbaren interatrialen Zeitintervalle individuelle Konstanten mit einer großen interindividuellen Streuung darstellen. Ihre Dauer ist insbesondere abhängig von der Größe des linken Vorhofs [111] und intraoperativ nur durch eine entsprechende Platzierung der rechtsatrialen Sonde beeinflussbar. Sie sind unter der jeweiligen Stimulationsart signifikant unterschiedlich und unter Vorhofstimulation in ihrer Dauer länger als unter Vorhofwahrnehmung, selten gleich. Die interatrialen Zeitintervalle ändern sich bis zur submaximalen Belastung bei unterschiedlichen Frequenzen oder AV-Programmierungen nicht und nehmen einen maßgeblichen Anteil an der Gesamtdauer des optimalen AV-Delays ein. Körber et al. [108] bezifferten den Anteil der interatrialen Zeitintervalle am Gesamt-AV-Delay von 60 CRT-Patienten mit 45% im VDD- bzw. 71% im DDD-Betrieb. Hoppert et al. [112] konnten den beträchtlichen Stellenwert der interatrialen Zeitintervalle am AV-Delay (46% bzw. 73%) bei 35 herzinsuffizienten Patienten untermauern. Auch in unserer Untersuchung bestätigte sich der beträchtliche Anteil von As-LA mit mehr als einem Drittel (39%) bzw. der Anteil von Ap-LA mit sogar fast drei Viertel (71%) an der totalen AV-Intervall-Dauer.

Bei der Approximation des optimalen AV-Intervalls nach Ismer et al. werden die interatrialen Leitungszeiten in beiden Stimulationsarten exakt vermessen. Als einzige uns derzeit bekannte approximative Methode erfasst diese die beiden die Gesamtdauer des AV-Delays bestimmenden Größen separat.

### 4.3 Nominales AV-Intervall

Die Tab. 1 Nominalprogrammierungen und Parameterauswahl auf Seite 5 zeigt, dass die von den Schrittmacherfirmen programmierten Nominaleinstellungen des AV-Intervalls im VDD-Betrieb von werksseitig minimal 100ms bis zu maximal 156ms differieren. Für sequentielle atrio-ventrikuläre Stimulation waren die PAV-Intervalle, der biventrikulären Aggregate dieser Untersuchung werksseitig zwischen 130ms und 220ms programmiert. Die Vielzahl der angebotenen Nominalprogrammierungen kann als ein Beleg für die Uneinigkeit über ein nominal optimales AV-Intervall besonders im DDD-Betrieb gelten und spricht für die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.

Bei Vorhofwahrnehmung hatte das nominale AV-Delay in unserer Untersuchung eine durchschnittliche Dauer von  $118,0 \pm 21,4\text{ms}$  bzw. bei Vorhofstimulation von  $147,2 \pm 22,2\text{ms}$ . Diese Werte ergeben sich in erster Linie durch die Konstellation der im ASKLEPIOS Klinikum Uckermark jeweils implantierten CRT-Geräte mit ihren Werkseinstellungen und ist daher mit anderen Untersuchungen, welche eine abweichende Zusammenstellung von CRT-Implantaten verwendeten, nur eingeschränkt vergleichbar. In unseren Betrachtungen gelten die Nominaleinstellungen als Referenzwert und ermöglichen es, die individuellen Veränderungen der AV-Zeit durch empirische bzw. approximative Optimierung darzustellen.

Es stellten sich je nach Stimulationsart durchschnittliche Abweichungen des nominalen vom approximierten AV-Intervall von  $26,4 \pm 39,7\text{ms}$  bzw.  $31,64 \pm 39,4\text{ms}$  heraus, was bei 69,2% bzw. 75,6% der Patienten zu werksseitig zu lang eingestellten AV-Intervallen führte. Die Unterschiede waren in beiden Stimulationsarten hochsignifikant ( $t = 5,876$ ;  $p < 0.000$  bzw.  $t = 7,097$ ;  $p < 0.000$ ). Diese hämodynamisch ungünstige Programmierung kann sowohl zur Reduzierung der linksventrikulären Füllung durch das Zusammentreffen der frühdiastolischen passiven und spätdiastolischen aktiven Füllung als auch zur Begünstigung einer Mitralklappenreurgitation führen [9,10].

Shanmugam et al. konnten in ihrer Untersuchung über den Einfluss der AV-Delay-Optimierung auf die Konzentration des N-terminalen pro-Brain natriuretischen Peptids (BNP) als diagnostischen Herzinsuffizienzmarker belegen, dass eine kontinuierliche AV-Delay-Optimierung nicht ausschließlich Non-Respondern vorbehalten bleiben kann [101]. Hierfür wurden 72 Patienten auf zwei Gruppen verteilt. Auf die erste Gruppe entfielen 22 Patienten (30,5%), welche echokardiografische Zeichen eines schon nominal befriedigenden AV-Intervalls zeigten und infolgedessen keine AV-Delay-Optimierung benötigten. Die zweite Gruppe bildete sich aus 50 Patienten (69,5%), welche ein nominal unbefriedigendes AV-Intervall zeigten und mittels der iterativen Methode optimiert wurden. Das heißt, mehr als zwei Drittel der in dieser Studie untersuchten Patienten zeigte ein nominal suboptimal programmiertes AV-Delay.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass unter Vorhofwahrnehmung nur bei 6,4% und unter Vorhofstimulation bei keinem der Patienten die nominal eingestellten AV-Intervalle den durch Approximation ermittelten AV-Zeiten entsprachen. Selbst wenn geringgradige Abweichungen der AV-Zeiten vom Optimum als klinisch irrelevant betrachtet werden, zeigt sich bei einem Toleranzbereich bis  $\pm 20\text{ms}$ , dass immer noch 61,5% der Patienten im VDD-Modus und 74,4% der Patienten im DDD-Modus eine ungünstige nominale AV-Delay-Programmierung haben.

Um den Effekt der durch die kardiale Resynchronisationstherapie erzielt wurde auszuschließen, verglichen Shanmugam et al. [101] die Konzentrationen des BNP vor CRT-Implantation sowie vor und nach AV-Delay-Optimierung. Nach einem Median von 93 Tagen wurden die Patienten in der zweiten Gruppe iterativ optimiert. Es stellte sich heraus, dass die BNP-Blutkonzentrationen fünf Tage nach der Optimierung in der zweiten Gruppe im Vergleich zu der nicht optimierten Gruppe signifikant sanken. Bei 30% der Patienten musste das AV-Delay um mehr als  $\pm 50\text{ms}$  im Vergleich zum nominalen Ausgangswert verändert werden. Diese Patienten zeigten konsekutiv auch die größten Änderungen der BNP-Konzentrationen. Auch in unserer Untersuchung zeigten 33,3% bzw. 35,9% der Patienten nominale Abweichungen von mehr als  $\pm 50\text{ms}$  vom approximierten SAV- bzw. PAV-Intervall.

In einer Untersuchung von Bogaard et al. [100] wurden die Veränderungen der akuten hämodynamischen Effekte zwischen nominalen und optimierten AV-Delay-Einstellungen untersucht. Hierfür wurden die AV-Intervalle bei 40 Patienten durch das maximal erreichbare invasive Druck-Zeit-Integral (invasives  $dP/dt$ ) optimiert und mit

den Nominalprogrammierungen von 100, 120 und 150ms unter vorhofwahrnehmender bzw. von 130, 180 und 200ms unter vorhofstimulierender Betriebsart verglichen. Durch Optimierung stellten sich signifikante Verbesserungen des maximal erreichbaren  $dP/dt$  von 23-33% unter VDD-Stimulation und 32-57% unter DDD-Stimulation im Vergleich zu den Nominaleinstellungen heraus.

Das durchschnittliche optimale SAV betrug in dieser Studie  $131 \pm 36$ ms, das durchschnittlich optimale PAV  $184 \pm 37$ ms. Das in unserer Untersuchung errechnete approximierte SAV war mit  $91,6 \pm 30,1$ ms deutlich kürzer. Das durchschnittliche approximierte PAV von  $178,8 \pm 28,4$ ms zeigt dagegen eine gute Übereinstimmung mit den von Bogaard et al. erhobenen Daten.

Das nominale AV-Delay war mit einer Toleranz von  $\pm 20$ ms in 55-73% unter VDD- bzw. in 62-78% der Fälle unter DDD-Stimulation vom jeweiligen invasiv optimierten AV-Intervall verschieden. Auch in unserem Patientenkollektiv konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Die Autoren kommen zum gemeinsamen Schluss, dass die durch aufwendige invasive Optimierungen erreichten akuten hämodynamischen Veränderungen zwar signifikant besser aber nur gering im Vergleich zur besten nominalen Einstellung seien. Hierin zeigt sich, dass eine Methode zur AV-Intervall-Optimierung nicht nur unter hämodynamischen Gesichtspunkten signifikante Verbesserungen erzielen, sondern auch praktisch applikabel sein muss. Diesen Ansprüchen wird das invasive Druck-Zeit-Integral nur teilweise gerecht. Fraglich bleibt auch, inwieweit geringe Änderungen hämodynamischer Parameter relevante klinische Effekte erzielen können und ob die aufgrund von akuten Änderungen des Druck-Zeit-Integrals empfohlenen nominalen AV-Delay-Parameter 180/120ms auch dauerhaft hämodynamische und klinische Besserungen erbringen können.

#### **4.4 Empirisches AV-Intervall**

Obwohl das empirische AV-Intervall neben dem nominalen AV-Intervall in zahlreichen Publikationen als Refernzeinstellung zu den verschiedensten Optimierungsmethoden betrachtet wird, ist eine klare Definition dessen kaum zu finden. Im Allgemeinen gilt eine AV-Delay-Programmierung als empirisch, wenn sie allein auf der Grundlage von praktischen Erfahrungen ohne Anwendung einer evidenzbasierten Methodik oder Regel getroffen wurde. Die Bezeichnung empirisches AV-Intervall kann beispielsweise auch



universell und patientenunabhängig fix programmierte Einstellungen mit einschließen [50]. Dies erschwert zuweilen eine eindeutige Zuordnung, wann ein AV-Intervall als noch nominal eingestellt und wann ein AV-Intervall als bereits empirisch optimiert gelten kann.

In unserer Studie stellten sich die mittleren Unterschiede zwischen den empirischen und nominalen AV-Intervallen mit  $5,3 \pm 22,3\text{ms}$  unter Wahrnehmung bzw.  $3,4 \pm 22,8\text{ms}$  unter Stimulation als gering dar. Diese Unterschiede waren im VDD-Modus signifikant ( $t = -2,117$ ;  $p = 0.037$ ), im DDD-Modus dagegen nicht signifikant ( $t = -1,329$ ;  $p = 0.188$ ). Ursachen hierfür können zum einen die von Gras et al. [83] belegten Missstände in der tatsächlichen Durchführung der AV-Delay-Optimierung in der Realität zum anderen die Tatsache sein, dass die Untersucher die nominalen Programmierungen als suffizient bewerteten, folglich keine Umprogrammierungen vornahmen und somit das nominale dem empirischen AV-Intervall gleich stellten. Waren Patienten in seltenen Fällen zeitnah, während des stationären Aufenthaltes, für eine approximative bzw. echokardiografische Optimierung vorgesehen, wurde auf eine empirische AV-Intervall-Optimierung teilweise verzichtet.

Das empirische SAV-Intervall betrug durchschnittlich  $112,63 \pm 17,0\text{ms}$  und war damit durchschnittlich  $21,08 \pm 38,6\text{ms}$  länger als das approximierte SAV-Intervall eingestellt. Unter Vorhofstimulation wurde das empirische AV-Intervall ( $143,73 \pm 22,992$ ) um durchschnittlich  $35,1 \pm 37,9\text{ms}$  zu kurz eingestellt. Diese Unterschiede stellten sich in beiden Stimulationsmodi ( $t = 4,823$ ;  $p < 0.000$  bzw.  $t = 8,180$ ;  $p < 0.000$ ) als signifikant dar.

Ritter et al. [76] verglichen in der CLEAR-Studie (The Clinical Evaluation on Advanced Resynchronization study) die klinische Besserung zwischen einer wöchentlich automatisch durch die PEA-Methode optimierten Gruppe und einer Kontrollgruppe, die mit der jeweiligen im Implantationszentrums vorherrschenden Methode zur AV-Delay-Optimierung kein bis maximal dreimal eingestellt wurde. In dieser einfach verblindeten Multicenterstudie wurden 268 Patienten randomisiert. Endpunkt 12 Monaten nach Implantation eines CRT-Gerätes war die klinische Besserung, welche sich aus der Mortalitäts-, Hospitalisierungsrate, NYHA-Klassifikation und Ergebnissen des European Quality of Life Questionnaire zusammensetzte. 76% der PEA-optimierten Patientengruppe bzw. 62% der Kontrollgruppe zeigten signifikante Verbesserungen der

klinischen Situation durch AV-Delay-Optimierung. Trotz dieser klinischen Verbesserungen in beiden Gruppen durch AV-Intervall-Optimierung konnte mit Ausnahme von Unterschieden in der NYHA-Klassifikation keine signifikante Überlegenheit der automatischen PEA-Methode im Vergleich zur jeweiligen Standardmethode gefunden werden.

Das durchschnittliche SAV-Intervall der Kontrollgruppe, welches uneinheitlich nach dem jeweiligen Hausstandard bzw. empirisch optimiert wurde, zeigte mit einem Durchschnitt von  $109,1 \pm 18,3\text{ms}$  gute Übereinstimmungen mit den von uns gefundenen durchschnittlichen empirischen SAV-Intervallen von  $112,6 \pm 17,0\text{ms}$ .

Das optimale SAV-Intervall in der PEA-Gruppe betrug durchschnittlich  $98,7 \pm 18,9\text{ms}$  und war damit signifikant kürzer als das in dieser Population gefundene durchschnittliche nominale SAV-Intervall von  $120\text{ms}$ . Diese Ergebnisse korrelieren gut mit dem von uns gefundenen durchschnittlichen approximierten SAV-Intervallen von  $91,6 \pm 30,1\text{ms}$ , welche ebenso signifikant kürzer als die durchschnittlichen nominalen SAV-Intervalle von  $118,0 \pm 21,4\text{ms}$  waren.

Es stellte sich heraus, dass sich die optimierten AV-Intervalle in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Nachkontrolle bei bis zu 28 Patienten (28%) um mehr als 30ms gegenüber der empirischen Kontrollgruppe unterschieden. In unserer Untersuchung zeigten sogar 47,4% der Patienten diese Unterschiede.

Daneben zeigten Ritter et al., dass trotz der nachweisbaren klinischen Besserungen, AV-Delay-Optimierungen in der Kontrollgruppe entsprechend des jeweils im Implantationszentrum vorherrschenden Standards in 55% der Fälle nicht durchgeführt wurden. Diese Ergebnisse bestätigen die von Gras et al. belegten Mängel in der konsequenten AV-Delay-Nachsorge [83].

## 4.5 Approximiertes AV-Delay

Die Approximation des echokardiografisch optimalen AV-Intervalls versucht als Methode den Kompromiss zwischen größtmöglicher Genauigkeit einerseits und den praktischen Erfordernissen der Routine andererseits zu finden. Abgeleitet von der aufwendigeren aber präzisen Methode der echokardiografischen diastolischen AV-Delay-Optimierung mit simultaner transösophagealer linksatrialer Elektrokardiografie [60], vermisst sie wesentliche Bestandteile des optimalen AV-Intervalls gleichfalls exakt

und schätzt, vor allem unter DDD-Stimulation, nur den kleineren Anteil an der AV-Intervall-Gesamtdauer. Die Zweckmäßigkeit dieser Methode ergab sich zudem aufgrund der Mängel in der konsequenten Durchführung von AV-Intervall-Optimierungen in der Praxis.

Den Nachweis hierfür konnten Gras et al. [83] erbringen. Die Autoren prüften, ob und inwieweit eine konsequente postimplantative AV-Zeit-Optimierung bei CRT-Patienten in der klinischen Realität umgesetzt wird. Hiefür wurden weltweit 118 Untersucher in einem Fragebogen über Methodik, Häufigkeit, Reevaluation und Ausschlusskriterien ihrer AV-Delay-Optimierung befragt. Die Zeitpunkte der Optimierungen variierte deutlich zwischen Optimierungen während der Implantation, vor Entlassung oder in der nächsten Verlaufsuntersuchung. Es zeigte sich, dass 65,5% der Befragten echokardiografische, 10,9% elektrokardiografische, 1,8% empirische und 17,3%, entgegen den Empfehlungen der Leitlinien, keine AV-intervall-Optimierungen vornahmen.

Ursachen für die nicht durchgeführten Optimierungen wurden in 56% der Fälle mit Zeitmangel und in 26% der Fälle mit Mangel an qualifizierten Mitarbeitern begründet. Im Schlusswort verlangen die Autoren daher nach Methoden der AV-Zeit-Optimierung, die weniger zeitaufwendig und verständlicher bzw. einfacher umzusetzen sind.

Die in der Literatur am häufigsten empfohlene echokardiografische Methode der AV-Delay-Optimierung, die auch durch die Leitlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie favorisiert wird, ist die iterative AV-Delay-Optimierung. Raphael et al. [23] evaluierten die Zuverlässigkeit dieser Methode in einer multinationalen Studie. 36 Untersuchern, welche mit der iterativen AV-Delay-Optimierung vertraut waren, wurden zur Prüfung der Interobserver-Variabilität verschieden transmitrale Flussprofile gezeigt, anhand derer das optimale AV-Intervall ausgewählt werden sollte. Zur Prüfung der Intraobserver-Variabilität wurden darüber hinaus ohne Kenntnis der Untersucher Flussprofile doppelt gezeigt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Cohens-Kappa-Skala ( $\kappa = 1$  volle Übereinstimmung;  $\kappa = 0$  zufällige Übereinstimmung). Es stellten sich sowohl mangelhafte Übereinstimmungen zwischen den Untersuchern ( $\kappa = 0,12 \pm 0,08$ ) als auch geringe Übereinstimmungen der Untersucher mit eigenen Bewertungen ( $\kappa = 0,23 \pm 0,07$ ) der iterativ optimalen AV-Intervalle heraus. Dies zeigt, dass die Ungenauigkeiten dieser Methode nicht der

Unfähigkeit der Untersucher anzulasten ist. Die Differenz zwischen dem ersten und zweiten vom Untersucher gefundenen iterativ optimalen AV-Intervall desselben Flussprofilbildes betrug durchschnittlich  $83 \pm 33\text{ms}$ . Dies ist kann darin begründet sein, dass bei dieser Methode, obwohl sie in großen Studien [20,74,75] Verwendung fand und leitliniengerecht [22,113] ist, die exakte Findung eines singulären optimalen AV-Intervalls strittig bleibt.

Vielmehr zeigt sich, dass die geforderte Messvorschrift der E- und A-Wellen Separation ohne gleichzeitige Beschneidung der A-Wellen durch mehrere AV-Intervalle, die alle als optimal gelten können, erfüllt wird. Diese Ergebnisse führen die Autoren zu dem Schluss, dass die iterative Methode zur AV-Delay-Optimierung unzuverlässig und damit ungeeignet ist. Sie empfehlen die aktuellen Leitlinien [22,113], die diese Methode anraten zu widerrufen und verlangen nach alternativen Möglichkeiten.

Aus der Sache heraus wären exakte implantatbasierte Algorithmen, die eine AV-Delay-Optimierung automatisch, konsequent und wiederholt durchführten, wünschenswert. Die bisher in den großen Optimierungsstudien vorgeschlagenen automatischen Algorithmen konnten ihre Überlegenheit, bei grundlegenden Zweifeln an deren Präzision, nicht unter Beweis stellen.

Eine alternative Möglichkeit der AV-Delay-Optimierung, die die geforderte Ansprüche wie Singularität eines Optimums, simple Umsetzung und Verständlichkeit, Reproduzierbarkeit und Zeitersparnis weitestgehend zu erfüllen versucht, stellt die transösophageale Approximation des optimalen AV-Intervalls nach von Knorre, Ismer und Körber et al. [58,59,70] dar.

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass die approximierten AV-Intervalle im VDD-Betrieb signifikant kürzer als die nominalen und empirischen AV-Intervalle waren. Betrachtet man Abweichungen von bis zu  $\pm 30\text{ms}$  der Differenzen zwischen den nominalen bzw. empirischen und approximierten AV-Intervallen als noch hinreichend optimal programmiert, waren 50,0% der nominalen bzw. 52,6% der empirischen AV-Intervalle zufrieden stellend programmiert.

Im DDD-Betrieb waren die approximierten AV-Zeiten signifikant länger als die nominalen und empirischen AV-Zeiten programmiert. Nur 39,7% der nominalen und 37,2% der empirischen AV-Intervalle waren bei Messtoleranzen von bis zu  $\pm 30\text{ms}$  suffizient programmiert.

Das heißt, dass die nominalen und empirischen PAV-Intervalle häufiger ungenügend programmiert waren als die nominalen und empirischen SAV-Intervalle. Wobei mit einem empirisch programmierten AV-Intervall im DDD-Modus sogar geringfügig weniger Patienten suffizient programmiert waren als unter einer nominalen AV-Zeit. Darin zeigt sich, dass besonders CRT-Patienten unter sequentieller atrio-ventrikulärer Stimulation von einer AV-Zeit-Optimierung profitieren.

Um die Genauigkeit der Approximation überprüfen zu können, wurde in unserer Untersuchung bei 46 Patienten zusätzlich eine echokardiografische diastolische AV-Delay-Optimierung mittels transösophagealer linksatrialer Elektrokardiografie durchgeführt, welche sich von der Approximation allein durch die exakte Vermessung des elektromechanischen Intervalls unterscheidet. Es stellten sich weder unter Vorhofwahrnehmung, noch unter Vorhofstimulation signifikante Unterschiede (in beiden Modi  $t = 1,785$ ;  $p = 0.081$ ) zwischen den echokardiografisch und approximativ optimierten AV-Intervallen dar. Bei Zulässigkeit von Toleranzen von bis zu  $\pm 30\text{ms}$  waren mehr als zwei Drittel (67,4%) der Patienten durch Approximation der AV-Intervalle optimal programmiert.

Ähnliche Ergebnisse konnten Körber et al. [114] zeigen. In der Studie wurden 22 Patienten untersucht, die aufgrund ihrer chronischen Herzinsuffizienz mit biventrikulären Schrittmachern versorgt wurden und die zeitlichen Unterschiede zwischen den approximierten und nominalen von den echokardiografisch optimierten AV-Intervallen verglichen. Es stellte sich heraus, dass nur 32% der Patienten im VDD-Modus bzw. 23% der Patienten im DDD-Modus bei tolerablen Abweichungen des nominalen zum echokardiografisch optimalen AV-Intervalls von bis zu  $\pm 30\text{ms}$  werksseitig zufrieden stellend programmiert waren. Die approximative AV-Intervall-Optimierung konnte bei gleicher Messtoleranz dagegen bei 50% der Patienten unter Vorhofwahrnehmung bzw. bei 64% der Patienten unter Vorhofstimulation ein suffizientes AV-Intervall vorhersagen. Des Weiteren konnten die Untersucher nachweisen, dass bei 5% der Patienten im VDD-Betrieb bzw. 32% der Patienten im DDD-Betrieb in der nominalen AV-Intervall-Programmierung eine Vorhoffropfung vorlag. Diese bezeichnet ein deutlich zu kurz programmiertes AV-Intervall, dessen Dauer kürzer als die interatriale Leitungszeit ist. Dies bedeutet, dass der ventrikuläre Stimulus bereits vor dem Beginn der linksatrialen Deflektion einfällt. In Folge dessen kontrahiert der linke Vorhof gegen die bereits geschlossene Mitralklappe und liefert somit keinen hämodynamischen Beitrag zur

linksventrikulären Füllung [11]. Diese hämodynamisch ungünstige Einstellung zeigten auch in unserer Studie 2 Patienten (2,6%) unter vorhofwahrnehmender Betriebsart und 28 Patienten (35,9%) unter vorhofstimulierender Betriebsart in der nominalen und auch empirischen Programmierung.

Die Unterschiede zwischen der echokardiografisch und approximativen AV-Delay-Optimierung resultieren wie beschrieben allein aus den Differenzen der elektromechanischen Intervalle. In einer Untersuchung von Ismer et al. [69] wurde ein durchschnittliches elektromechanisches Intervall von  $45,0 \pm 28,6\text{ms}$  berechnet. In unserer Studie zeigte sich ein durchschnittlich längeres elektromechanisches Intervall von  $57,5 \pm 28,3\text{ms}$ . Die Differenz des optimalen elektromechanisches Intervalls vom in der Approximation verwendeten kollektiven Mittelwert von 50ms findet sich daher auch als Unterschied in den Gesamtlängen zwischen den optimierten und approximierten SAV- und PAV-Intervallen von durchschnittlich 7,5ms wieder.

Zusammenfassend lässt sich generell belegen, dass die Approximation der optimalen AV-Intervalle eine sehr gute Übereinstimmung mit der exakten echokardiografischen Optimierung zeigt. Es zeigen durchschnittlich mehr Patienten hinreichend optimal programmierte AV-Intervalle, wenn diese durch Approximation gefunden wurden, als wenn diese durch die empirische AV-Intervall-Optimierung gefunden oder in der Nominalprogrammierung belassen wurden. In beiden Stimulationsarten kann die Approximation bei einer Vielzahl von Patienten optimale atrio-ventrikuläre Zeitverhältnisse herstellen. Von der Approximation unter Vorhofstimulation profitieren mehr Patienten als von der Approximation unter Vorhofwahrnehmung.

## 5 Zusammenfassung

Gras et al. [83] belegten, dass eine konsequente AV-Intervall-Optimierung aufgrund von Mangel an Zeit und qualifizierten Untersuchern in der klinischen Realität häufig nicht durchgeführt wird. Automatische AV-Algorithmen zeigten bisher keine Überlegenheit [74-76]. Werden AV-Intervalle in der Praxis optimiert, ist die Methode der Wahl, laut Leitlinien, die echokardiografische iterative Optimierung [22,113]. Diese Methode, so konnten Raphael et al. [23] belegen, ist jedoch unzuverlässig und fehlerbehaftet. Es wird also eine Methode der AV-Delay-Optimierung verlangt, die ein hohes Maß an Genauigkeit mit den von der Praxis geforderten Ansprüchen kombiniert.

In dieser Arbeit wurde als eine alternative Möglichkeit die Approximation der individuell optimalen AV-Intervalle mittels linksatrialer Elektrografie untersucht. Es wurden dafür erstmalig vier in der Praxis verwendete AV-Intervalle miteinander verglichen. Insgesamt wurden 107 Patienten, die im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie im ASKLEPIOS Klinikum Uckermark in Schwedt/Oder mit biventrikulären Schrittmachersystemen versorgt wurden, untersucht. Bei allen 78 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden neben charakterisierenden klinischen Eigenschaften die nominalen, empirischen und approximierten AV-Intervalle unter Vorhofstimulation und Vorhofwahrnehmung vermessen. Um die Korrektheit der approximativen Methode zu evaluieren, wurde bei 46 Patienten zusätzlich eine ausführliche echokardiografische diastolische AV-Delay-Optimierung mittels transösophagealer linksatrialer Elektrokardiografie in beiden Stimulationsmodi vorgenommen. Zusammenfassend ließ sich in unserer Arbeit feststellen:

Die Dauer der implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle bei Vorhofwahrnehmung und Vorhofstimulation unterscheidet sich signifikant ( $t = -23,89$ ;  $p < 0,001$ ).

Die Dauer der implantatbedingten interatrialen Leitungszeit bei Vorhofstimulation war stets länger als die Dauer des interatrialen Zeitintervalls bei Vorhofwahrnehmung (AV-Korrektur =  $87,3 \pm 32,3\text{ms}$ ).

Acht Patienten (10,3%) zeigten „negative“ interatriale Leitungszeiten, wovon drei Patienten (3,9%) mit gleichzeitig kurzen elektromechanischen Intervallen bei einer Implantatauswahl mit nachteilig geringem Parameterumfang nicht programmierbar

gewesen wären. Ein Patient (1,3%) musste aufgrund dieser ungünstigen Konstellation aus der Untersuchung ausgeschlossen werden.

Das implantatbedingte interatriale Zeitintervall im VDD-Betrieb nimmt einen beträchtlichen (39%), im DDD-Betrieb sogar den größten Anteil (71%) an der Gesamtdauer des optimalen AV-Delays ein.

Bei 2 Patienten (2,6%) unter vorhofwahrnehmendem Betrieb und 28 Patienten (35,9%) unter vorhofstimulierendem Betrieb waren die nominalen und empirischen AV-Intervalle kürzer als das interatriale Zeitintervall, was auf eine Vorhofpfropfung und somit auf eine hämodynamisch adverse Programmierung hinweist.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den nominalen und approximierten AV-Intervallen im VDD- und DDD-Betrieb ( $t = 5,876$  bzw.  $t = 7,097$ ;  $p < 0.000$ ). Nur 6,4% der Patienten hatten unter vorhofgesteuerter Stimulation eine befriedigende Einstellung, keiner unter atriosequenzieller biventrikulärer Stimulation.

Auch die Unterschiede zwischen den empirisch und approximativ optimierten SAV- und PAV-Intervallen waren signifikant ( $t = 4,823$  bzw.  $t = 8,180$ ;  $p < 0.000$ ). Unter der empirischen AV-Programmierung zeigten 6,4% im VDD-Betrieb bzw. 1,3% der Patienten im DDD-Betrieb eine optimale AV-Delay-Programmierung.

Zwischen den approximierten und echokardiografisch optimierten SAV- bzw. PAV-Intervallen waren in beiden Modi keine signifikanten Unterschiede feststellbar ( $t = 1,785$ ;  $p = 0.081$ ).

Wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit konnten als Erst- und Mitautor in Kongressbeiträge veröffentlicht werden.



## 6 Appendix

### 6.1 Eigene Publikationen

Im Rahmen dieser Inauguraldissertation wurden die folgenden Beiträge veröffentlicht:

Ismer B., Hoppert T., Doerschner M., Peters R., **Kleimenhagen F.**, Koerber T., Weber F., Nienaber CA. Impact of individual interatrial conduction time on optimal echo AV delay in cardiac resynchronization. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, Reykjavik, Iceland, 3. - 5. June 2009

**Kleimenhagen F.**, Ismer B., Heinke M., Hoppert T., Koerber T., Weber F., Peters R., Nienaber CA. Programmer based interatrial conduction interval measurement simplifies AV-delay programming in cardiac resynchronization therapy. 44. Jahrestagung der DGBMT und 3-Länder-Tagung D-A-CH in Rostock, 5. - 8. Oktober 2010

Ismer B., Heinke M., Roesch L., Rotter K., **Kleimenhagen F.**, Melzer C., Weber F. Algorithm for AV delay optimization in cardiac resynchronization based on individual interatrial conduction and ejection fraction. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011

Ismer B., Heinke M., Rotter K., Roesch L., **Kleimenhagen F.** Electrical velocimetry to optimize VV delay in biventricular VVIR and DDD pacing for heart failure. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011

Roesch L., Heinke M., **Kleimenhagen F.**, Melzer C., Fink R., Weber F., Ismer B., Can the accuracy of intracardiac electrogram based CRT optimization be improved? 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011

Rotter K., Roesch L., Heinke M., **Kleimenhagen F.**, Weber F., Peters R., Nienaber, CA., Ismer B. Programmer feature to quantify interventricular desynchronization and interatrial conduction intervals. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011

Ismer B., **Kleimenhagen F.**, Heinke M., Roesch L., Rotter K., Melzer C., Weber F. Significance of new electrocardiographic parameters to improve cardiac resynchronization therapy. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011

Ismer B., Hoppert T., Doerschner M., Peters R., **Kleimenhagen F.**, Koerber T., Weber F., Nienaber CA. Impact of individual interatrial conduction time on optimal echo AV delay in cardiac resynchronization. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, Reykjavik, Iceland, 3. - 5. June, 2009:

### Impact of individual interatrial conduction time on optimal echo AV delay in cardiac resynchronization

Bruno Ismer<sup>1</sup>, Thomas Hoppert<sup>2</sup>, Maren Doerschner<sup>2</sup>, Ralf Peters<sup>3</sup>, Frank Kleimenhagen<sup>4</sup>, Thomas Koerber<sup>4</sup>, Frank Weber<sup>4</sup>, Christoph A. Nienaber<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Rostock/Clinic for Internal Medicine, ROSTOCK, Germany; <sup>2</sup>Asklepios Hospital, SCHWEDT/ODER, Germany; <sup>3</sup>Biotronik GmbH, BERLIN, Germany; <sup>4</sup>University Hospital, ROSTOCK, Germany

AV delay (AVD) optimization is mandatory in cardiac resynchronization therapy (CRT) to reduce nonresponder rate. Individual interatrial conduction time (IACT) is an essential determinant of the AVD. Adverse effects can occur if AVD is shorter or far too long than IACT. Using esophageal left-atrial electrogram (LAE) feature of the Biotronik ICS3000 programmer, IACT can be measured in patients with pacing systems irrespective of make and model.

**Aims:** To utilize the ICS3000 in order to determine the percentage of IACTs on individual echo AVD in CRT patients.

**Methods:** During pre-discharge examination of 35 (24m, 11f, mean age 65±9y) receiving defibrillators or pacemakers for CRT (15 Medtronic, 13 Biotronik, 4 St Jude, 2 Guidant, 1 Sorin systems), AVDs in VDD and DDD operation were optimized by echo. IACTs were measured by ICS3000 subtracting from actual AVD the interval between left atrial deflection in LAE and ventricular stimulus.

**Results:** In all patients, optimal echo AVDs (SAV for VDD, PAV for DDD pacing, resp.) exceeded the individual IACT by a duration of 50,4±26,3ms (p<0,001), at mean. The share of IACT on optimal AVD was 46,3±25,9% for SAV and 73,0±11,2% for PAV.

**Conclusions:** In CRT pacing, 1. IACTs are essential determinants of the optimal AV delays in VDD and DDD operation. 2. They share about 46% and even 73% of the optimal SAV and PAV, resp. Therefore, 2. if echo optimization is not possible and/or practicable, IACTs can be measured by ICS3000 in order to approximate individual AVD in CRT patients by IACT+50ms.

CRT patients, n=35	VDD	DDD
optimal Echo AVD (ms)	SAV = 96,3±31,2	PAV = 177,9±39,5
IACT by ICS3000 (ms)	45,6±29,9	127,7±27,4
Echo AVD – IACT (ms)	50,4±26,3	
IACT/AVD (%)	46,3±25,9	73,0±11,2

**Kleimenhagen F.**, Ismer B., Heinke M., Hoppert T., Körber T., Weber F., Peters R., Nienaber CA. Programmer based interatrial conduction interval measurement simplifies AV delay programming in cardiac resynchronization therapy. 44. Jahrestagung der DGBMT und 3-Länder-Tagung D-A-CH in Rostock, 5. - 8. Oktober 2010:

## **Programmer based interatrial conduction interval measurement simplifies AV delay programming in cardiac resynchronization therapy**

Kleimenhagen F., Ismer B., Heinke M.<sup>1</sup>, Hoppert T.<sup>2</sup>, Körber T.<sup>3</sup>, Weber F.<sup>4</sup>, Peters R.<sup>5</sup>, Nienaber C.A.

University Hospital, Cardiology Department, Rostock, Germany

<sup>1</sup>University Hospital, Cardiology Department, Jena, Germany

<sup>2</sup>Asclepios Hospital, Cardiology Department, Schwedt, Germany

<sup>3</sup>Southern Town Hospital, Cardiology Department, Rostock, Germany

<sup>4</sup>Frankenwaldklinik, Cardiology Department, Kronach, Germany

<sup>5</sup>Biotronik GmbH, Berlin, Germany

f\_kleimenhagen@yahoo.de

### **Abstract**

AV delay (AVD) optimization is mandatory in cardiac resynchronization (CRT) for heart failure. Several time consuming methods exist. We initialized development of left-atrial electrogram (LAE) feature for Biotronik ICS3000 programmer. It can be utilized to approximate optimal AV delay in CRT patients with pacing systems irrespective of make and model. Using this feature, we studied the share of interatrial conduction intervals (IACT) on individual echo AVD in 45 CRT patients (34m, 11f, mean age 69±6yrs.). The percentage of IACT on optimal echo AVD resulted in 44.5±22.1% for VDD and 70.7±10.9% for DDD operation. In all patients, optimal echo AVDs exceeded the individual IACT by a duration of 52.5±33.3ms (p<0.001), at mean. Therefore, if AV delay optimization is not possible or not practicable in CRT patients, AVD should be approximated by individually measuring IACT and adding about 50ms.

Ismer B., Heinke M., Roesch L., Rotter K., **Kleimenhagen F.**, Melzer C., Weber F. Algorithm for AV delay optimization in cardiac resynchronization based on individual interatrial conduction and ejection fraction. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011:

## **Algorithm for AV delay optimization in cardiac resynchronization based on individual interatrial conduction and ejection fraction**

Ismer B., Offenburg University of Applied Sciences; Offenburg, Germany

Heinke M., Department of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Jena, Jena, Germany

Roesch L., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Rotter K., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Melzer C., Clinic for Internal Medicine, Charite Berlin, Berlin, Germany

Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany

E-mail: bruno.ismer@hs-offenburg.de

### **Introduction**

In biventricular heart failure pacing, AV delay is a parameter which has to be individualized to ensure best hemodynamic and patient outcome. As most methods are time consuming, automatic implant- or programmer-based algorithms are needed.

Basically, the hemodynamically optimal AV delay (AVD) is the sum of implant-related interatrial conduction time (IACT) and duration of the optimal electromechanical delay (EMD). Whereas IACT in DDD operation usually exceeds its VDD value, optimal EMD equals in both modes:  $AVD = IACT + EMD$ . IACT considerably depends on atrial dimensions, electrode position etc. Factors influencing EMD are under discussion.

### **Methods**

In 24 heart failure CRT-D patients with sinus rhythm (19m, 5f,  $66 \pm 8$  yrs.,  $QRS = 160 \pm 18$  ms,  $EF = 24 \pm 5\%$ ), echo AVD optimization was combined with transoesophageal measurement of left ventricular conduction delay (LVCD) and IACT. Applying, perorally, a 5F esophageal electrode in position of maximum left atrial deflection (LA), IACT was determined between atrial sense-event and onset of LA. In position of maximum left ventricular deflection (LV), LVCD as measured between onsets of QRS in surface ECG and LV. EMD was calculated by  $EMD = AVD - IACT$  and compared with ejection fraction (EF).

### **Results**

Cardiac desynchronization of the patients was characterized by mean LVCD of  $68 \pm 20$  ms (38-114ms). Optimal echo AVD in VDD operation was  $87 \pm 26$  ms (49-152ms) consisting of mean IACT of  $40 \pm 26$  ms (-8-100ms) and mean EMD of  $47 \pm 21$  ms (13-107ms). Mean IACT percentage on optimal AVD was  $44 \pm 24\%$ . Decreased EF was associated by significant Pearson correlations ( $p < 0.05$ ) of 0,41 with decreased EMD and of -0,51 with increased IACT. Optimal AVD was approximated using the individual IACT and adding twice of the individual EF(%):  $AVD = IACT + 2EF$ . Between this algorithm and optimal echo AVD, mean individual difference was  $0,3 \pm 19$  ms.

### **Conclusion**

Accuracy of AVD optimization algorithms combining automatic IACT measurement with fixed empirical constants for the EMD can substantially be increased utilizing individual EMD.

Ismer B., Heinke M., Rotter K., Roesch L., **Kleimenhagen F.** Electrical velocimetry to optimize VV delay in biventricular VVIR and DDD pacing for heart failure. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011:

## Electrical velocimetry to optimize VV delay in biventricular VVIR and DDD pacing for heart failure

Ismer B., Offenburg University of Applied Sciences; Offenburg, Germany

Heinke M., Department of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Jena, Jena, Germany

Rotter K., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Roesch L., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Osyпка M., Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany

E-mail: bruno.ismer@hs-offenburg.de

### Introduction

VV delay (VVD) is the only parameter to hemodynamically optimize cardiac resynchronization therapy (CRT) for patients with atrial fibrillation (AF). Electrical velocimetry (EV) has been established to monitor thoracic electrical conductivity and to calculate hemodynamic surrogate parameters. We compared the response of this method to hemodynamic parameter changes between CRT patients with sinus rhythm (SR) and patients with AF.

### Methods

VVD was individualized in 17 CRT patients in SR (12m, 5f,  $67.0 \pm 7.2$  yrs.) after echo AV delay optimization and in 11 CRT patients in AF (10m, 1f,  $69.8 \pm 9.6$  yrs.) using the Aesculon Cardiovascular Monitor (Osypka Medical, Berlin, Germany). Serial 30s EV recordings were accomplished, decreasing the VVD stepwise by 10ms from +60ms to -60ms between right and left ventricular stimulus. Optimal VVD was determined by the maximum of at least two of the three averaged parameters stroke volume (SV), cardiac output (CO) and cardiac index (CI). The response of SV, CO and CI was tested comparing their values in optimal VVD and suboptimal VVD. Suboptimal VVD was defined by optimal  $VVD \pm 20$ ms.

### Results

In all 28 patients in SR and AF, EV recordings resulted in optimal VVD. Between suboptimal and optimal mean VVD of  $18.6 \pm 30.8$ ms between left and right ventricular stimulus, SV increased by  $7.2 \pm 6.8\%$ , CO by  $7.8 \pm 7.2\%$  and CI by  $10.0 \pm 13.3\%$  (all  $p < 0.02$ ). In the SR group with VVD of  $18.8 \pm 29.6$ ms, SV increased by  $4.6 \pm 2.9\%$ , CO by  $5.0 \pm 2.9\%$  and CI by  $4.9 \pm 2.9\%$  (all  $p < 0.02$ ). In the AF group with VVD of  $18.2 \pm 4.0$ ms, SV increased by  $10.4 \pm 8.9\%$ , CO by  $11.3 \pm 9.5\%$  and CI by  $16.4 \pm 18.2\%$  (all  $p < 0.02$ ). Significant differences were not found between optimal VVD in SR and AF patients.

### Conclusion

EV is a feasible serial method to individualize VVD in DDD and VVIR pacing for heart failure. Its response to hemodynamic changes demonstrates the value of EV for VVD fine-tuning.

Roesch L., Heinke M., **Kleimenhagen F.**, Melzer C., Fink R., Weber F., Ismer B., Can the accuracy of intracardiac electrogram based CRT optimization be improved? 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011:

## Can the accuracy of intracardiac electrogram based CRT optimization be improved?

Roesch L., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Heinke M., Department of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Jena, Jena, Germany  
 Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Melzer C., Clinic for Internal Medicine, Charite Berlin, Berlin, Germany  
 Fink R., Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany  
 Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany  
 Ismer B., Offenburg University of Applied Sciences, Offenburg, Germany  
 E-mail: lenaroesch@web.de

### Introduction

To simplify AV delay (AVD) optimization in cardiac resynchronization therapy (CRT), we reported that the hemodynamically optimal AVD for VDD and DDD mode CRT pacing can be approximated by individually measuring implant-related interatrial conduction intervals (IACT) in oesophageal electrogram (LAE) and adding about 50ms. The programmer-based St Jude QuickOpt algorithm is utilizing this finding. By automatically measuring IACT in VDD operation, it predicts the sensed AVD by adding either 30ms or 60ms. Paced AVD is strictly 50ms longer than sensed AVD. As consequence of those variations, several studies identified distinct inaccuracies of QuickOpt. Therefore, we aimed to seek for better approaches to automate AVD optimization.

### Methods

In a study of 35 heart failure patients (27m, 8f, age:  $67 \pm 8$ y) with Insync III Marquis CRT-D systems we recorded telemetric electrograms between left ventricular electrode and superior vena cava shock coil (LVtip/SVC = LVCE) simultaneously with LAE. By LVCE we measured intervals As-Pe in VDD and Ap-Pe in DDD operation between right atrial sense-event (As) or atrial stimulus (Ap), resp., and end of the atrial activity (Pe). As-Pe and Ap-Pe were compared with As-LA and Ap-LA in LAE, respectively.

### Results

End of the left atrial activity in LVCE could clearly be recognized in 35/35 patients in VDD and 29/35 patients in DDD operation. We found mean intervals As-LA of  $40.2 \pm 24.5$ ms and Ap-LA of  $124.3 \pm 20.6$ ms. As-Pe was  $94.8 \pm 24.1$ ms and Ap-Pe was  $181.1 \pm 17.8$ ms. Analyzing the sums of As-LA + 50ms with duration of As-Pe and Ap-LA + 50ms with duration of Ap-Pe, the differences were  $4.7 \pm 9.2$ ms and  $4.2 \pm 8.6$ ms, resp., only. Thus, hemodynamically optimal timing of the ventricular stimulus can be triggered by automatically detecting Pe in LVCE.

### Conclusion

Based on minimal deviations between LAE and LVCE approach, we proposed companies to utilize the LVCE in order to automate individual AVD optimization in CRT pacing.

Rotter K., Roesch L., Heinke M., **Kleimenhagen F.**, Weber F., Peters R., Nienaber, CA., Ismer B. Programmer feature to quantify interventricular desynchronization and interatrial conduction intervals. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011:

## **Programmer feature to quantify interventricular desynchronization and interatrial conduction intervals**

Rotter K., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Roesch L., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Heinke M., Department of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Jena, Jena, Germany  
 Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany  
 Peters R., Biotronik GmbH, Berlin, Germany  
 Nienaber, C. A., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Ismer B., Offenburg University of Applied Sciences, Offenburg, Germany  
 E-mail: kirstenrotter@web.de

### **Introduction**

Patient selection for cardiac resynchronization therapy (CRT) requires quantification of left ventricular conduction delay (LVCD). After implantation of biventricular pacing systems, individual AV delay (AVD) programming is essential to ensure hemodynamic response. To exclude adverse effects, AVD should exceed individual implant-related interatrial conduction times (IACT). As result of a pilot study, we proposed the development of a programmer-based transoesophageal left heart electrogram (LHE) recording to simplify both, LVCD and IACT measurement. This feature was implemented into the Biotronik ICS3000 programmer simultaneously with 3-channel surface ECG.

### **Methods**

A 5F oesophageal electrode was perorally applied in 44 heart failure CRT-D patients (34m, 10f, 65±8 yrs., QRS=162±21ms). In position of maximum left ventricular deflection, oesophageal LVCD was measured between onsets of QRS in surface ECG and oesophageal left ventricular deflection. Then, in position of maximum left atrial deflection (LA), IACT in VDD operation (As-LA) was calculated by difference between programmed AV delay and the measured interval from onset of left atrial deflection to ventricular stimulus in the oesophageal electrogram. IACT in DDD operation (Ap-LA) was measured between atrial stimulus and LA..

### **Results**

LVCD of the CRT patients was characterized by a minimum of 47ms with mean of 69±23ms. As-LA and Ap-LA were found to be 41±23ms and 125±25ms, resp., at mean. In 7 patients (15,9%), IACT measurement in DDD operation uncovered adverse AVD if left in factory settings. In this cases, Ap-LA exceeded the factory AVD. In 6 patients (13,6%), IACT in VDD operation was less than or equal 10ms indicating the need for short AVD.

### **Conclusion**

Response to CRT requires distinct LVCD and AVD optimization. The ICS3000 oesophageal LHE feature can be utilized to measure LVCD in order to justify selection for CRT. IACT measurement simplifies AV delay optimization in patients with CRT systems irrespective of their make and model.

Ismer B., **Kleimenhagen F.**, Heinke M., Roesch L., Rotter K., Melzer C., Weber F. Significance of new electrocardiographic parameters to improve cardiac resynchronization therapy. 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 27. - 30. September 2011:

## Significance of new electrocardiographic parameters to improve cardiac resynchronization therapy

Ismer B., Offenburg University of Applied Sciences, Offenburg, Germany  
 Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Heinke M., Department of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Jena, Jena, Germany  
 Roesch L., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Rotter K., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany  
 Melzer C., Clinic for Internal Medicine, Charite Berlin, Berlin, Germany  
 Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany  
 E-mail: bruno.ismer@hs-offenburg.de

### Introduction

Oesophageal left heart electrogram (LHE) is a valuable tool providing electrocardiographic parameters for cardiac resynchronization therapy (CRT). It can be utilized to measure left ventricular (LVCD) and intra-leftventricular conduction delays (ILVCD) in heart failure patients to justify implantation of CRT systems. In the follow-up, LHE enables measurement of implant-related interatrial conduction times (IACT) which are the key intervals defining the hemodynamically optimal AV delay (AVD).

### Methods

By TOSlim oesophageal electrode and Rostockfilter (Osypka AG, Rheinfelden, Germany), LHE was recorded in 39 heart failure patients (10f, 29m, 65±8yrs., QRS=163±21ms) after implantation of CRT systems according to guidelines. In position of maximal left ventricular deflection, LVCD and ILVCD were measured and compared with QRS width. In position of maximal left atrial deflection (LA), IACT was determined in VDD and DDD operation as interval As-LA and Ap-LA between atrial sense event (As) or stimulus (Ap), resp., and onset of LA. AVD was individualized using SAV=As-LA + 50ms for VDD and PAV=Ap-LA + 50ms for DDD operation.

### Results

The CRT patients were characterized by minimal transoesophageal LVCD of 40ms but 73±20ms, at mean, ILVCD of 90±24ms and QRS/LVCD ratio of 2.4±0.6. The measured As-LA of 39±24ms and Ap-LA of 124±26ms resulted into SAV of 89±24ms and PAV of 174±26ms. In case of empirical AVD programming using 120ms for SAV and 180ms for PAV, the LHE revealed inverse sequences of LA and Vp in 4 patients (10%) during VDD and 13 patients (33%) in DDD pacing. In these patients, Vp preceded LA as IACT exceeded the programmed AVD.

### Conclusion

Guideline indication of CRT systems is associated with LVCD of 40ms or more. Therefore, individual LVCD offers the minimal target interval that should be reached during left ventricular electrode placement to increase responder rate. Postoperatively, AV delay optimization respecting implant-related IACTs excludes adverse hemodynamic effects.



## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

$A_M$	Fläche der Mitralklappe
$A_{LVOT}$	Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts
$A_A$	Fläche der Aortenlappe
Ap	atrial pace, rechtsatrialer Stimulus im Markerkanal
AP-LA	interatriales Zeitintervall unter stimuliertem AV-Delay
As	atrial sense, rechtsatriales wahrgenommenes Ereignis im Markerkanal
As-LA	interatriales Zeitintervall unter wahrgenommenen AV-Delay
AVD	AV-Delay, AV-Intervall, AV-Zeit, AV-Verzögerung atrio-ventrikuläre Überleitungszeit, Atrio-Ventrikular-Verzögerung, Vorhof-Kammer-Verzögerung
AVD <sub>kurz</sub>	unphysiologisch kurz programmiertes AV-Delay
AVD <sub>lang</sub>	unphysiologisch lang programmiertes AV-Delay
AVD <sub>aktuell</sub>	aktuell wirksame AV-Delay
AVD <sub>approx</sub>	approximativ optimiertes AV-Delay
AVD <sub>opt</sub>	echokardiografisch optimiertes AV-Delay
BNP	N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, diagnostischen Herzinsuffizienzmarker
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy, kardiale Resynchronisationstherapie
DDD	vorhofstimulierende Zweikammerstimulation
$dP/dt$	Druck-Zeit-Integral
EAC	end of atrial contribution, Ende des atrialen Beitrags zur linksventrikulären Füllung
EAC <sub>kurz</sub>	EAC unter der Programmierung eines unphysiologisch kurzen AV-Delays
EAC <sub>lang</sub>	EAC unter der Programmierung eines unphysiologisch langen AV-Delays
EKG	Elektrokardiogramm
EF	ejection fraction, Ejektionsfraktion
ET	ejection time, Ejektionszeit
IAZ	interatriales Zeitintervall
ICT	isovolumetric contraction time, isovolumetrische Kontraktionszeit
IEGM	intrakardiales Elektrokardiogramm
IRT	isovolumetric relaxation time, isovolumetrische Relaxationszeit
LA	linksatriale Deflektion
LAE	linksatriale Ösophagusableitung
LA-EAC <sub>lang</sub>	linksatriale elektromechanische Aktion
LA-Vp	elektromechanische Zeitintervall
LA-Vp <sub>emp</sub>	empirisches elektromechanische Zeitintervall
LA-Vp <sub>nom</sub>	nominales elektromechanische Zeitintervall
LA-Vp <sub>opt</sub>	optimales elektromechanische Zeitintervall
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVFV	left ventricular filling volume, linksventrikuläres Füllvolumen

LVOT	left ventricular outflow tract, linksventrikulärer Ausflusstrakt
PAV	paced AV Delay , stimuliertes AV-Delay
PAV <sub>approx</sub>	stimuliertes approximiertes AV-Delay
PAV <sub>echo</sub>	stimuliertes echokardiografisch optimiertes AV-Delay, siehe auch PAV <sub>opt</sub>
PAV <sub>emp</sub>	stimuliertes empirisches AV-Delay
PAV <sub>i</sub>	stimuliertes intrinsisches AV-Delay
PAV <sub>nom</sub>	stimuliertes nominales AV-Delay
PAV <sub>opt</sub>	stimuliertes echokardiografisch optimiertes AV-Delay, siehe auch PAV <sub>echo</sub>
PEA	peak endocardial acceleration, Microaccelerometersensor, Sorin
RA	rechtsatrialen Deflektion im atrialen Elektrokardiogramm
S1	1. Herzton
SAV	sensed AV-Delay, wahrgenommenes AV-Delay
SAV <sub>approx</sub>	wahrgenommenes approximiertes AV-Delay
SAV <sub>echo</sub>	wahrgenommenes echokardiografisch optimiertes AV-Delay, siehe auch SAV <sub>opt</sub>
SAV <sub>emp</sub>	wahrgenommenes empirisches AV-Delay
SAV <sub>i</sub>	wahrgenommenes intrinsisches AV-Delay
SAV <sub>nom</sub>	wahrgenommenes nominales AV-Delay
SAV <sub>opt</sub>	wahrgenommenes echokardiografisch optimiertes AV-Delay, siehe auch SAV <sub>echo</sub>
SN	sinuatrial node, Sinusknoten
SV	stroke volume, Schlagvolumen
SV <sub>L</sub>	linksventrikuläre Sonde
SV <sub>R</sub>	rechtsventrikuläre Sonde
TMF	Transmitrales Flussprofil
VDD	vorhofwahrnehmende Kammerstimulation
VTI	velocity time integral, Geschwindigkeits-Zeit-Integral
Vp	ventricular pacing, ventrikulärer Stimulus im Markerkanal
Vp-EAC <sub>kurz</sub>	linksventrikuläre elektromechanische Latenzzeit

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Die iterative AV-Delay-Optimierung	9
Abb. 2	Das echokardiografische Druck-Zeit-Integral	12
Abb. 3	Die echokardiografische myokardiale Performance	13
Abb. 4	Die implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle	21
Abb. 5	Das optimale elektromechanische Zeitintervall	24
Abb. 6	Das Prinzip der diastolischen AV-Delay-Optimierung nach Ismer et al.	26
Abb. 7	Das Prinzip der approximativen AV-Delay-Optimierung nach Ismer et al.	29
Abb. 8	Untersuchungsaufbau für die AV-Delay-Optimierung für MEDTRONIC-Implantate	30
Abb. 9	Butterworth-Hochpassfilterung der linksatrialen Deflektion	31
Abb. 10	Untersuchungsaufbau für die AV-Delay-Optimierung beliebiger Implantate	33
Abb. 11	Untersuchungsaufbau für die AV-Delay-Approximation beliebiger Implantate	34
Abb. 12	Einnahme kardiovaskulärer Medikamente	38
Abb. 13	Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie	38
Abb. 14	Zeitpunkte der Patientenmessungen	39
Abb. 15	Prozentualer Anteil der Herstellerfirmen	40
Abb. 16	Elektrokardiografische Determinanten des AV-Delays	42
Abb. 17	Prozentuale Zusammensetzung des approximierten AV-Intervalls	43
Abb. 18	Elektromechanische Determinanten des optimalen AV-Delays	45
Abb. 19	Box-Whisker-Plot der SAV-Intervalle	46
Abb. 20	Nominale, empirische, approximierte und optimale SAV-Intervalle	47
Abb. 21	Box-Whisker-Plot der PAV-Intervalle	51
Abb. 22	Nominale, empirische, approximierte und optimale PAV-Intervalle	52

## 6.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Nominalprogrammierungen und Parameterauswahl	5
Tab. 2	Patientenalter	37
Tab. 3	Anteil der Herstellerfirmen an den Implantaten	40
Tab. 4	Elektrokardiografische Determinanten der AV-Intervalle	41
Tab. 5	Elektromechanische Determinanten des optimalen AV-Delays	43
Tab. 6	Elektromechanische Zeitintervalle des nominalen und empirischen AV-Delays	44
Tab. 7	Nominale, empirische, approximierte und optimale SAV-Intervalle	46
Tab. 8	Differenzen der nominalen und approximierten SAV-Intervalle	48
Tab. 9	Differenzen der empirischen und approximierten SAV-Intervalle	49
Tab. 10	Differenzen der echokardiografisch optimierten und approximierten SAV-Intervalle	49
Tab. 11	Differenzen der nominalen und empirischen SAV-Intervalle	49
Tab. 12	Nominale, empirische, approximierte und optimale PAV-Intervalle	51
Tab. 13	Differenzen der approximierten und nominalen PAV-Intervalle	53
Tab. 14	Differenzen der approximierten und empirischen PAV-Intervallen	54
Tab. 15	Differenzen der echokardiografisch optimierten und approximierten PAV-Intervalle	54
Tab. 16	Differenzen der nominalen und empirischen PAV-Intervalle	54
Tab. 17	Unprogrammierbarkeit des SAV	63

## 6.5 Literaturverzeichnis

1. McMurray, J. J. et al. *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur J Heart Fail 2012;14(8):803-69.
2. Bristow, M. R. et al. *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure.* N Engl J Med 2004;350(21):2140-50.
3. Cleland, J. G. et al. *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.* N Engl J Med 2005;352(15):1539-49.
4. Tang, A. S. et al. *Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure.* N Engl J Med 2010;363(25):2385-95.
5. Moss, A. J. et al. *Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events.* N Engl J Med 2009;361(14):1329-38.
6. Gasparini, M. et al. *Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation.* Eur Heart J 2008;29(13):1644-52.
7. Gasparini, M. et al. *Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol 2006;48(4):734-43.
8. Healey, J. S. et al. *Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT).* Circ Heart Fail 2012;5(5):566-70.
9. Nishimura, R. A. et al. *Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study.* J Am Coll Cardiol 1995;25(2):281-8.
10. Skinner, N. S., Jr. et al. *Hemodynamic effects of altering the timing of atrial systole.* Am J Physiol 1963;205:499-503.
11. Ausubel, K. et al. *Pacemaker syndrome: definition and evaluation.* Cardiol Clin 1985;3(4):587-94.
12. Braunwald, E. et al. *Left atrial and left ventricular pressures in subjects without cardiovascular disease: observations in eighteen patients studied by transseptal left heart catheterization.* Circulation 1961;24:267-9.
13. Braunwald, E. et al. *Studies on Starling's law of the heart. V. Left ventricular function in man.* J Clin Invest 1961;40:1882-90.
14. Ritter, P. et al. *Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block.* Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol 1994;4:54.
15. Ritter, P. et al. *New method for determining the optimal atrio-ventricular delay in patients paced in DDD mode for complete atrio-ventricular block (abstr.).* Pacing Clin Electrophysiol 1995;18:855.

16. Gold, M. R. et al. *A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy.* J Cardiovasc Electrophysiol 2007;18(5):490-6.
17. Kerlan, J. E. et al. *Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy.* Heart Rhythm 2006;3(2):148-54.
18. Melzer, C. et al. *Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function.* Cardiovasc Ultrasound 2004;2:30.
19. Ismer, B. *Semiinvasive Registrierungen vom linken und rechten Vorhof in der Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen.* Habilitationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades "Dr. rer. nat. habil." an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock; 2005.
20. Kedia, N. et al. *Usefulness of atrioventricular delay optimization using Doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy.* Am J Cardiol 2006;98(6):780-5.
21. Vidal, B. et al. *Optimizing the programation of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block.* Am J Cardiol 2007;100(6):1002-6.
22. Gorcsan, J., 3rd et al. *Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting - a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society.* J Am Soc Echocardiogr 2008;21(3):191-213.
23. Raphael, C. E. et al. *Multinational evaluation of the interpretability of the iterative method of optimisation of AV delay for CRT.* Int J Cardiol 2012.
24. Jansen, A. H. et al. *Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.* Am J Cardiol 2006;97(4):552-7.
25. Ishikawa, T. et al. *Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers.* Pacing Clin Electrophysiol 1999;22(9):1365-71.
26. Ishikawa, T. et al. *Optimization of atrioventricular delay and follow-up in a patient with congestive heart failure and with bi-ventricular pacing.* Jpn Heart J 2001;42(6):781-7.
27. Thomas, D. E. et al. *A critical comparison of echocardiographic measurements used for optimizing cardiac resynchronization therapy: stroke distance is best.* Eur J Heart Fail 2009;11(8):779-88.
28. Valeur, N. et al. *Echocardiographic effects of changing atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy based on displacement.* J Am Soc Echocard. 2010;23(6):621-7.
29. Sawhney, N. S. et al. *Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy.* Heart Rhythm 2004;1(5):562-7.
30. Bargiggia, G. S. et al. *A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization.* Circulation 1989;80(5):1287-92.
31. Chung, N. et al. *Measurement of left ventricular dp/dt by simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization.* J Am Soc Echocardiogr 1992;5(2):147-52.

32. Morales, M. A. et al. *Atrioventricular delay optimization by doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients*. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29(6):564-8.
33. Tei, C. et al. *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy*. J Cardiol 1995;26(6):357-66.
34. Tei, C. et al. *Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements*. J Am Soc Echocardiogr 1997;10(2):169-78.
35. Porciani, M. C. et al. *Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol 2005;95(9):1108-10.
36. Stockburger, M. et al. *Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays*. Europace 2006;8(10):881-6.
37. Mason, D. T. *Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp-dt) in the evaluation of myocardial contractility in man*. Am J Cardiol 1969;23(4):516-27.
38. Auricchio, A. et al. *Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group*. Circulation 1999;99(23):2993-3001.
39. Auricchio, A. et al. *Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay*. J Am Coll Cardiol 2002;39(12):2026-33.
40. Auricchio, A. et al. *Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay*. J Am Coll Cardiol 2003;42(12):2109-16.
41. Butter, C. et al. *Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT): Von den Grundlagen zur erfolgreichen Implantation*. [s.l.]: Steinkopff; 2008. Online Ressource (9492 KB, 166 S.) p.
42. Ovsyshcher, I. et al. *Impedance cardiography for cardiac output estimation in pacemaker patients: review of the literature*. Pacing Clin Electrophysiol 1993;16(7 Pt 1):1412-22.
43. Ovsyshcher, I. et al. *Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: effects of various atrioventricular delays*. J Am Coll Cardiol 1993;21(3):761-7.
44. Ovsyshcher, I. et al. *Precision of impedance cardiography measurements of cardiac output in pacemaker patients*. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15(11 Pt 2):1923-6.
45. Heinroth, K. M. et al. *Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices*. Europace 2007;9(9):744-50.
46. Braun, M. U. et al. *Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy*. J Interv Card Electrophysiol 2005;13(3):223-9.
47. Tse, H. F. et al. *Impedance cardiography for atrioventricular interval optimization during permanent left ventricular pacing*. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26(1 Pt 2):189-91.
48. Butter, C. et al. *Cardiac resynchronization therapy optimization by finger plethysmography*. Heart Rhythm 2004;1(5):568-75.

49. Kloppe, A. et al. *New technologies in the optimization of CRT programming.* *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008;19(1):19-29.
50. Stein, K. M. et al. *SmartDelay determined AV optimization: a comparison of AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV): rationale and design.* *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33(1):54-63.
51. Baker, J. H., 2nd et al. *Acute evaluation of programmer-guided AV/PV and VV delay optimization comparing an IEGM method and echocardiogram for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients and dual-chamber ICD implants.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(2):185-91.
52. Abraham, W. T. et al. *Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial.* *Am Heart J* 2010;159(6):944-948 e1.
53. Riedel B. *In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Nutzbarkeit des QuickOpt Verfahrens zur Individualisierung des AV-Delays.* Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock; 2011.
54. Padeletti, L. et al. *Atrioventricular interval optimization in the right atrial appendage and interatrial septum pacing: a comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements.* *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11 Pt 1):1618-22.
55. Leung, S. K. et al. *Automatic optimization of resting and exercise atrioventricular interval using a peak endocardial acceleration sensor: validation with Doppler echocardiography and direct cardiac output measurements.* *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11 Pt 2):1762-6.
56. Ritter, P. et al. *Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements.* *Europace* 1999;1(2):126-30.
57. Daubert, J. C. et al. *2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management.* *Heart Rhythm* 2012;9(9):1524-76.
58. Ismer, B. v. K., GH; Voss, W; Placke, J. *Approximation of the individual optimal AV delay using left atrial electrocardiography.* *Herzschrittm Elektrophysiologie* 2004;15:(suppl. 1) I/33-8.
59. von Knorre, G. et al. *Approximation of optimal atrioventricular delay in DDD pacemaker patients with atrioventricular block by oesophageal electrocardiography (abstr.).* *Eur Heart J* 1996;17(Suppl. ):487.
60. Ismer, B. et al. *Ein neuer Algorithmus zur Berechnung des optimalen AV-Delay bei rechts und biventrikulärer Stimulation durch Messung seiner bestimmenden mechanischen und elektrischen Komponenten mit Doppler-Echo-Geräten.* *Herzschr Elektrophys* 2003;14(Suppl. 2):103-104.
61. Ismer, B. et al. *Exercise induced sympathetic influences do not change interatrial conduction times in VDD and DDD pacing.* *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1786-1790.
62. Ismer, B. et al. *Interatrial conduction times in VDD and DDD pacing do not vary during exercise (abstr.).* *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(641):641.
63. Melzer, C. et al. *Should we use the rate-adaptive AV delay in cardiac resynchronization therapy-pacing?* *Europace* 2008;10(1):53-8.



- 
64. Melzer, C. et al. *How can the rate-adaptive atrioventricular delay be programmed in atrioventricular block pacing?* Europace 2007;9(5):319-24.
  65. Ismer, B. et al. *Left ventricular electromechanical latency period is an additional indicator to upgrade from right to biventricular DDD pacing.* Herzschrittmacherther Elektrophysiologie 2006;17 Suppl 1:137-41.
  66. Ismer, B. et al. *Simultaneous atrial electrogram telemetry and oesophageal ecg recording in pacemaker patients - a method for noninvasive studies of interatrial conduction under various conditions (abstr).* European Heart Journal (abstr.) 1996;Suppl.(17):481.
  67. von Knorre, G. et al. *Linksatriale Elektrographie zur Kalkulation des optimalen AV-Delay von DDD-Schrittmachern bei AV-Block - Validierung der Methode durch Vergleich mit sonographisch bestimmten Werten (abstr.).* Z Kardiologie 1997;86 (Suppl(2)):108.
  68. Ismer, B. et al. *A simple technique for routine individual AV delay Programming (abstr.).* Archives des maladies du coeur et des Vaisseaux 1998;91(special III):107.
  69. Ismer, B. et al. *Utilization of the ICS3000 programmer to measure interatrial conduction intervals and optimize the av delay in patients with biventricular pace-makers and ICDs irrespective of make and model.* Europace 2005;7(3):290-c-.
  70. Körber, T. *Interatrial conduction time as a determinant of optimal AV delay duration in biventricular pacing therapy of CHF patients.* Santini et al. Proc. XIth Int. Symp. Progress in Clinical Pacing. 2005. p 25-31.
  71. Abraham, W. T. et al. *Cardiac resynchronization in chronic heart failure.* N Engl J Med 2002;346(24):1845-53.
  72. Abraham, W. T. et al. *Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure.* Circulation 2004;110(18):2864-8.
  73. Young, J. B. et al. *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial.* JAMA 2003;289(20):2685-94.
  74. Abraham, W. T. *Results from the FREEDOM Trial - Assess the Safety and Efficacy of Frequent Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy.*; 2010; Denver, Colorado.
  75. Ellenbogen, K. A. et al. *Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy.* Circulation 2010;122(25):2660-8.
  76. Ritter, P. et al. *A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods.* Europace 2012;14(9):1324-33.
  77. Auricchio, A. et al. *The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study.* Am J Cardiol 1999;83(5B):130D-135D.
  78. van Gelder, B. M. et al. *The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing.* J Am Coll Cardiol 2005;46(12):2305-10.

- 
79. Porciani, M. C. et al. *A real-time three-dimensional echocardiographic validation of an intracardiac electrogram-based method for optimizing cardiac resynchronization therapy.* Pacing Clin Electrophysiol 2008;31(1):56-63.
  80. Whinnett, Z. I. et al. *Determination of optimal atrioventricular delay for cardiac resynchronization therapy using acute non-invasive blood pressure.* Europace 2006;8(5):358-66.
  81. Whinnett, Z. I. et al. *Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay.* Heart 2006;92(11):1628-34.
  82. Packer, M. *Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure.* J Card Fail 2001;7(2):176-82.
  83. Gras, D. et al. *Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: an international survey on current clinical practice.* Pacing Clin Electrophysiol 2009;32 Suppl 1:S236-9.
  84. Kamdar, R. et al. *A prospective comparison of echocardiography and device algorithms for atrioventricular and interventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy.* Europace 2010;12(1):84-91.
  85. Pajitnev, D., et al., . *Vergleich der elektrokardiographischen Optimierung der AV-Zeiten mit dem QuickOpt Algorithmus bei der kardialen Resynchronisations-Therapie.* Clin Res Cardiol, 2009. 98 (1). 2009.
  86. Reinsch, N. et al. *Reliability Of A Novel Intracardiac Electrogram Method For AV And VV Delay Optimization And Comparability To Echocardiography Procedure For Determining Optimal Conduction Delays In CRT Patients.* Indian Pacing Electrophysiol J 2009;9(2):91-101.
  87. Riedel B. et al. *Accuracy of an automatic algorithm providing IEGM based proposals for individual AV and VV delays in biventricular pacing.* Europace 10 (2008) Suppl. 1: i103 2008.
  88. Shanmugam, N. et al. *Letter by Shanmugam et al regarding article, "Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy".* Circulation 2011;124(6):e190; author reply e191-2.
  89. Singh, J. P. et al. *Biventricular pacing: current trends and future strategies.* Eur Heart J 2011;33(3):305-13.
  90. Meluzin, J. et al. *A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation.* Pacing Clin Electrophysiol 2004;27(1):58-64.
  91. Scharf, C. et al. *Rate-dependent AV delay optimization in cardiac resynchronization therapy.* Pacing Clin Electrophysiol 2005;28(4):279-84.
  92. O'Donnell, D. et al. *Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices.* Pacing Clin Electrophysiol 2005;28 Suppl 1:S24-6.
  93. Zhang, Q. et al. *The role of repeating optimization of atrioventricular interval during interim and long-term follow-up after cardiac resynchronization therapy.* Int J Cardiol 2008;124(2):211-7.

- 
94. Hardt, S. E. et al. *Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy*. Int J Cardiol 2007;115(3):318-25.
  95. Inoue, N. et al. *Long-term follow-up of atrioventricular delay optimization in patients with biventricular pacing*. Circ J 2005;69(2):201-4.
  96. Riedlbauchova, L. et al. *Influence of different atrioventricular and interventricular delays on cardiac output during cardiac resynchronization therapy*. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28 Suppl 1:S19-23.
  97. Melzer, C. et al. *Influence of the atrio-ventricular delay optimization on the intra left ventricular delay in Cardiac Resynchronization Therapy*. Cardiovasc Ultrasound 2006;4:5.
  98. Santos, J. F. et al. *Non invasive hemodynamic monitorization for AV interval optimization in patients with ventricular resynchronization therapy*. Rev Port Cardiol 2003;22(9):1091-8.
  99. Porciani, M. C. et al. *Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy*. J Card Fail 2006;12(9):715-9.
  100. Bogaard, M. D. et al. *Cardiac resynchronization therapy beyond nominal settings: who needs individual programming of the atrioventricular and interventricular delay?* Europace 2012;14(12):1746-53.
  101. Shanmugam, N. et al. *Effect of atrioventricular optimization on circulating N-terminal pro brain natriuretic peptide following cardiac resynchronization therapy*. Eur J Heart Fail 2013.
  102. Rybak, K. et al. *Kommentar zu den ESC-Leitlinien „Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy“*. Der Kardiologe 2008;2, Number 6:463-478.
  103. Wish, M. et al. *Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers*. Am J Cardiol 1987;60(7):566-71.
  104. Ausubel, K. et al. *Interatrial conduction during cardiac pacing*. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9(6 Pt 2):1026-31.
  105. Camous, J. P. et al. *Interatrial conduction in patients undergoing AV stimulation: effects of increasing right atrial stimulation rate*. Pacing Clin Electrophysiol 1993;16(11):2082-6.
  106. Ismer, B. et al. *Optimal AV delay in patients presenting very short or long implant-related interatrial conduction time*. 2009; Berlin.
  107. Knorre, G. H. et al. *Optimale Platzierung der Vorhofelektrode*. Herzschr Elektrophys 2004;15(1):61-66.
  108. Körber, T. I., B; Voss, W; Peters, R; von Knorre, GH; Nienaber CA. *Die Bedeutung der schrittmacherbedingten interatrialen Zeitintervalle für das optimale AV-Delay bei chronischer Herzinsuffizienz*. 2006; Nürnberg.
  109. Gebhardt, D. et al. *What range of pace-sense-compensation should be provided in biventricular pacing systems for heart failure?* Biomed Tech (Berl) 2012.
  110. Ismer, B. et al. *Is a fixed pace-sense compensation of 50 ms clinically justified in cardiac resynchronization and AV block pacing?* European Heart Journal (abstr.) 2008;29 (Abstract Supplement): 811.
  111. Raybaund, F. et al. *Relationship between interatrial conduction times and left atrial dimensions in patients undergoing atrioventricular stimulation*. Pacing Clin Electrophysiol 1995;18:447-450.

- 112. Hoppert, T. et al. *Impact of individual interatrial conduction time on optimal echo AV delay in cardiac resynchronization*. 22nd Nordic-Baltic Congress of Cardiology. Reykjavik, Island: Arnar, D.O. Andersen, K.; 2009.
- 113. Vardas, P. E. et al. *Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J 2007;28(18):2256-95.
- 114. Körber, T. et al. *Nutzung des ICS3000 Programmers zur individuellen Optimierung des AV Delays beliebiger biventrikulärer Systeme*. 16. Jahrestagung der Arbeitsgruppen Herzschrittmacher und Arrhythmie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Dresden; 2005.

## 6.6 Zusammenfassende Thesen

### **Untersuchungen zur AV-Delay-Programmierung bei CRT-Patienten eines Klinikums**

Aus der Abteilung Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber) des Zentrums für Innere Medizin I der Medizinischen Fakultät (Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger) der Universität Rostock. Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades *Doktor der Medizin* der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, vorgelegt von Frank Kleimenhagen:

In dieser Arbeit wurde als eine alternative Möglichkeit der AV-Intervall-Optimierung die Approximation der optimalen AV-Intervalle mittels linksatrialer Elektrografie untersucht. Die Basis hierfür bildeten 78 Patienten, die im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie am ASKLEPIOS Klinikum Uckermark in Schwedt/Oder mit biventrikulären Schrittmachersystemen versorgt wurden. Die hierzu nötigen Vermessungen erfolgten im Rahmen einer Schrittmachernachsorge nach Erfassung der klinischen Charakteristika sowie der nominal und empirisch programmierten AV-Intervalle für Vorhofwahrnehmung und Vorhofstimulation. Um den Wert der approximativen Methode zu evaluieren, wurde bei 46 Patienten zusätzlich für beide Stimulationsmodi eine echokardiografische diastolische AV-Delay-Optimierung bei simultaner transösophagealer Ableitung vorgenommen. Zusammenfassend ließ sich feststellen:

1. An dem im Rahmen von Implantatnachsorgen untersuchten Patientengut eines Krankenhauses unterschied sich die Dauer der implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle bei Vorhofwahrnehmung und Vorhofstimulation signifikant ( $t = -23,89$ ;  $p < 0,001$ ).
2. Die Dauer der implantatbedingten interatrialen Leitungszeit bei Vorhofstimulation war stets länger als die Dauer des interatrialen Zeitintervalls bei Vorhofwahrnehmung (AV-Korrektur =  $87,3 \pm 32,3\text{ms}$ ).

3. Acht Patienten (10,3%) zeigten „negative“ interatriale Leitungszeiten, wovon drei Patienten (3,9%) mit gleichzeitig kurzen elektromechanischen Intervallen bei einer Implantatauswahl mit nachteilig geringem Parameterumfang nicht programmierbar gewesen wären. Ein Patient (1,3%) musste aufgrund dieser ungünstigen Konstellation aus der Untersuchung ausgeschlossen werden.
4. Das implantatbedingte interatriale Zeitintervall im VDD-Betrieb nimmt einen beträchtlichen (39%), im DDD-Betrieb sogar den größten Anteil (71%) an der Gesamtdauer des AV-Delays ein.
5. Bei 2 Patienten (2,6%) unter vorhofwahrnehmendem Betrieb und 28 Patienten (35,9%) unter vorhofstimulierendem Betrieb waren die nominalen und empirischen AV-Intervalle kürzer als das interatriale Zeitintervall, was auf eine hämodynamisch adverse Programmierung hinweist.
6. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den nominal programmierten und approximierten optimalen AV-Intervallen im VDD- und DDD-Betrieb ( $t = 5,876$  bzw.  $t = 7,097$ ;  $p < 0.000$ ). Nur 6,4% der Patienten hatten unter vorhofgesteuerter Stimulation eine befriedigende Einstellung, keiner unter atriosequenzieller biventrikulärer Stimulation.
7. Auch die Unterschiede zwischen den empirisch und approximativ optimierten SAV- und PAV-Intervallen waren signifikant ( $t = 4,823$  bzw.  $t = 8,180$ ;  $p < 0.000$ ). Unter einer empirischen AV-Programmierung zeigten 6,4% im VDD-Betrieb bzw. 1,3% der Patienten im DDD-Betrieb eine optimale AV-Delay-Programmierung.
8. Zwischen den approximierten und echokardiografisch optimierten SAV- bzw. PAV-Intervallen waren in beiden Modi keine signifikanten Unterschiede feststellbar ( $t = 1,785$ ;  $p = 0.081$ ).